

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 21/07 31/20		G 0 1 N 21/07 31/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全100頁)

(21) 出願番号 特願平10-509702  
 (86) (22) 出願日 平成9年8月12日 (1997.8.12)  
 (85) 優先文提出日 平成11年2月12日 (1999.2.12)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 1 1 5 5 5  
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 0 7 0 1 9  
 (87) 国際公開日 平成10年2月19日 (1998.2.19)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 2 3 , 7 5 6  
 (32) 優先日 平成8年8月12日 (1996.8.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 7 6 1 , 0 6 3  
 (32) 優先日 平成8年12月5日 (1996.12.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ガメラ バイオサイエンス コーポレイシ  
 ヨン  
 アメリカ合衆国 02155 マサチューセッ  
 ツ州 メドフォード ボストン アヴェニ  
 ュー 200  
 (72) 発明者 ケロッグ、グレゴリー  
 アメリカ合衆国 02144 マサチューセッ  
 ツ州 ソマーヴィル ベルクナップ スト  
 リート ナンバー334  
 (74) 代理人 弁理士 三好 秀和 (外1名)

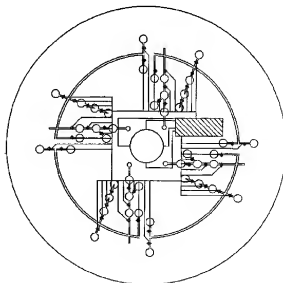
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛細管のマイクロバルブ

## (57) 【要約】

本発明は、マイクロリザーバから転送チャネル中への流体の流れを毛細管バルブ制御メカニズムを用いて制御するためのマイクロバルブを提供する。本発明は、マイクロ分析およびマイクロ合成分析ならびに、生物学的化合物、化学的化合物、環境的化合物および他の化合物の分析、合成および精製に関連した遺伝的、生物化学的および化学的なプロセスの微細化などの手順を実行する際に有用な装置で使用されるマイクロバルブ制御手段を提供する。

FIG. 11E



**【特許請求の範囲】**

1. 求心力起動式の流体マイクロ操作装置において、マイクロシステムプラットフォームが、

a) 第1の平坦で平面状の表面および前記第1の表面の反対側にある第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備する回転可能プラットフォームであり、前記表面のおおのがプラットフォームが回転する回転中心を含み、前記第1の表面が次の項目を組み合わせて具備するプラットフォームと、

b) 前記第1の表面に容量が約1から約150  $\mu$ Lの窪みを含む入り口ポートであり、前記入り口ポートが次の項目と流体に関して接続している、入り口ポートと、

c) 第1の流量調節用毛細管および第2のオーバーフロー用毛細管であり、前記第1と前記第2の毛細管のおおのが前記入り口ポートと流体に関して接続しており、前記毛細管のおおのが直径約0.02 mmから約1 mmの断面領域の面積をさだめ、前記毛細管のおおのが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記プラットフォームの中心に向けて近接に配列された第1の端部および前記プラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記毛細管のおおのが前記近接端部が湾曲した開口部の輪郭を定め、前記第1の流量調節用毛細管が流体の容量を定め、前記第1の流量調節用毛細管が次の項目と流体に関し

て接続している、毛細管と、

d) 前記プラットフォームの表面に前記流量調節用毛細管以上の深さを有し、前記入り口ポートより前記プラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たったところに位置する第1の流体チャンバであり、前記第2のオーバーフロー毛細管が下記e)と流体に関して接続している流体チャンバと、

e) 前記プラットフォーム表面に前記オーバーフロー毛細管以上の深さを有し、前記保持チャネルおよび前記入り口ポートより前記プラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たったところに位置するチャンバとを具備し、

前記流量調節用毛細管と前記第1の流体チャンバ間および前記オーバーフロー用

毛細管と前記オーバーフロー用チャンバ間の接合部に毛細管接合部が形成され、これによって、前記入り口ポート上のディスク上に位置する流体が毛細管作用によって前記流量調節用毛細管と前記第1の流体チャンバの接合部に流れ、毛細管作用によって余分の流体流が、前記オーバーフロー用毛細管と前記オーバーフロー用チャンバの接合部に流れ、前記プラットフォームを第1の回転速度で回転させて、前記オーバーフロー用毛細管中の排出流体が前記オーバーフロー用チャンバ中に流入し始めるが、前記流量調節用毛細管中の流体は排出されず、これによって、前記プラットフォームを前記第1の回転速度で回転させて、前記流体を前記入り口ポ

ートから前記オーバーフロー用チャンバに流入させ、

前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で前記プラットフォームを回転させて、前記流量調節用毛細管中のある容積の流体を前記第1の流体チャンバ中に排出し、さらに、前記第1および前記第2のチャンバのおのおのがまた、流体運動によって排出された空気が前記プラットフォームの表面に排気させる空気排出チャネルを具備することを特徴とする前記流体マイクロ操作装置。

2. 請求の範囲第1項記載のマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法であって、以下から成る方法。

a) 約1から約100  $\mu$  Lの容積を含むある分量の流体サンプルを前記回転可能マイクロシステムプラットフォームの前記入り口ポートに加えるステップ。

b) 前記入り口ポートおよび前記オーバーフロー用毛細管の内の流体を前記オーバーフロー用チャンバ中に排出するに十分な時間にわたって前記プラットフォームを第1の回転速度で回転させるステップ。

c) 前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で前記プラットフォームを回転させて、前記流量調節用毛細管中の流体を前記第1の流体チャンバ中に排出するステップ。

3. 求心力起動式の流体マイクロ操作装置において、

マイクロシステムプラットフォームが、

a) 第1の平坦で平面状の表面および前記表面の反対側にある第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備する回転可能プラットフォームであり、前記表面のおおのが、前記プラットフォームが回転する中心を含み、前記第1の表面が組み合わせて次の項目と流体に関して接続されている、プラットフォームと、

b) 第1の表面に約1から約150  $\mu\text{L}$ の容量を有する窪みを含み、次の項目と流体に関して接続している入り口ポートと、

c) 約0.02 mmから約1 mmの直径の断面の面積を定める第1のマイクロチャネルであり、前記マイクロチャネルが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記プラットフォームの中心に向かって近接して配列された第1の端部および前記プラットフォームの中心から末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記第1のマイクロチャネルが下記d)と流体に関して接続しているマイクロチャネルと、

d) 前記プラットフォームの表面に前記第1のマイクロチャネル以上の深さを有し、前記入り口ポートより前記プラットフォームの中心から見て半径方向にさらに末端に位置する第1の流体チャンバとを具備し、

前記プラットフォームを第1の回転速度で回転させて、前記入り口ポート中の流体を前記第1のマイクロチャネルを介して前記第1の流体チャンバ中に排出し、前記

プラットフォームがさらに、

e) ある分量の排出流体を包含する第2の流体チャンバであり、前記第2の流体チャンバが下記f)と流体に関して接触しているチャンバと、

f) 第2のマイクロチャネルであり、前記第2のマイクロチャネルが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記プラットフォームの中心に向かって近接して配列されている第1の端部および前記プラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記第2のマイクロチャネルが、前記マイクロチャネルの前記第1の端部のところで前記第2の流体チャンバと流体に関して接続しており、前記第2のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第2の端部のところで前記第1の流体チャンバと流体に関して接

続しており、前記ブラットフォームを前記第1の回転速度で回転させても、前記第2のマイクロチャネルを介して前記排出流体が流れ始めることはなく、前記ブラットフォームがさらに以下を具備するマイクロチャネルと、

g) 下記h)と流体に関して接続している第3の流体チャンバと、

h) 第3のマイクロチャネルであり、前記第2のマイクロチャネルが前記ブラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記ブラットフォームの中心に向かって近接して配列された第1の端部および前記ブラットフォ

ームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記第3のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第1の端部のところで前記第3の流体チャンバと流体に関して接続しており、前記第3のマイクロチャネルが、前記マイクロチャネルの前記第2の端部のところで前記第2の流体チャンバと流体に関して接続しており、前記ブラットフォームを前記第1の回転速度で回転させても、前記排出流体が前記第3のマイクロチャネルを介して流れ始めることはない第3のマイクロチャネルとを具備し、

前記ブラットフォームを第2の速度で回転させると、前記排出流体が前記第2の流体チャンバから前記第2のマイクロチャネルを介して前記第1の流体チャンバ中に流れ始め、前記排出流体の前記第1の流体チャンバ中への流入によって、前記第1の流体チャンバ内の流体が前記第3のマイクロチャネルを介して前記第3の流体チャンバ中に流入し、

前記マイクロチャネルおよび前記流体チャンバのおのおのがまた、流体運動によって排出された空気を前記ブラットフォームの表面に排気させるための空気排出用チャネルを具備することを特徴とする前記流体マイクロ操作装置。

4. 請求の範囲第3項記載のマイクロシステムブラットフォーム中の流体を移動させる方法であって、以下か

ら成る方法。

a) 約1から約100  $\mu$  Lの容積を含むある分量の流体サンプルを前記回転可能マイクロシステムブラットフォームの前記入り口ポートに加えるステップ。

b) 前記プラットフォームを第1の回転速度で回転させて、前記入り口ポート中の流体を前記第1の流体チャンバ中に排出するステップ。

c) 前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で前記プラットフォームを回転させて、前記排出流体を前記第2の流体チャンバから前記第2のマイクロチャネルを介して前記第1の流体チャンバ中に流し、前記排出流体が前記第1の流体チャンバ中に流れると、前記第1の流体チャンバ中の流体が前記第3のマイクロチャネルを介して前記第3の流体チャンバ中に流入するステップ。

5. 求心力起動式の流体マイクロ操作装置において、マイクロシステムプラットフォームが、

a) 第1の平坦で表面上の表面および前記第1の表面の反対側にある第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備する回転可能プラットフォームであり、前記表面のおのおのが前記プラットフォームが回転する中心を含む、前記第1の表面が組み合わせて次の項目を具備する、プラットフォームと、

b) 前記第1の表面に約1から約150  $\mu\text{L}$ の容量を有する窪みを含む入り口ポートであり、前記入り口ポー

トは次の項目と流体に関して接続している入り口ポートと、

c) 第1の流量調節用毛細管および第2のオーバフロー毛細管であり、前記毛細管のおのおのが前記入り口ポートと流体に関して接続しており、前記毛細管のおのおのが、約0.02 mmから約1 mmの直径を持つ断面の面積を定め、前記毛細管のおのおのが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長し、前記プラットフォームの中心に向かって近接して配列された第1の端部および前記プラットフォームの中心から見て末端に配列された第2の端部の輪郭を定め、前記毛細管のおのおのが前記近接端部が湾曲した開口部の輪郭を定め、前記流量調節用毛細管が前記流体の容積を定め、前記第1の流量調節用毛細管が次の項目と流体に関して接続している、第1と第2の毛細管と、

d) 前記プラットフォームの表面に前記流量調節用毛細管以上の深さを有し、前記入り口ポートより前記プラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置する第1の流体チャンバであり、前記第2のオーバフロー用毛細管が次の

項目と流体に関して接続している流体チャンバと、

e) 前記プラットフォームの表面に前記オーバフロー用毛細管以上の深さを有し、前記保持用チャネルおよび前記入り口ポートより前記プラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置するオーバフロー用チャ

ンバとを具備し、

前記流量調節用毛細管と前記保持用チャネルとの間および前記オーバフロー用毛細管と前記オーバフロー用チャンバの間の接合部に毛細管接合部が形成され、これによって、前記入り口ポートのところにあるディスク上の流体が毛細管作用によって前記流量調節用毛細管と前記保持用チャンバの前記接合部に流れ、余分の流体が毛細管作用によって前記オーバフロー用毛細管と前記オーバフロー用チャンバの前記接合部に流れ、前記プラットフォームを前記第1の回転速度で回転すると、前記オーバフロー用毛細管中の排出流体が前記オーバフロー用チャンバ中に流れるが、前記流量調節用毛細管中の流体は排出せず、これによって、前記プラットフォームを前記第1の回転速度で回転させると、前記流体が前記入り口ポートから前記オーバフロー用チャンバ中に流入し、

前記プラットフォームを前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で回転させると、前記流量調節用毛細管中のある分量の前記流体を前記第1のチャンバ中に排出し、前記プラットフォームがさらに、

f) ある分量の排出流体を包含する第2の流体チャンバであり、前記第2の流体チャンバが下記g)と流体に関して接続している、チャンバと、

g) 第2のマイクロチャネルであり、前記第2のマイクロチャネルが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記プラットフォームの中心に向かって

近接に配列された第1の端部および前記プラットフォームの中心から見て末端に配列された第2の端部の輪郭を定め、前記第2のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第1の端部のところで前記第2の流体チャンバと流体に関して接続しており、前記第2のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第2

の端部のところで前記第1の流体チャンバと接続しており、前記ブラットフォームを前記第1と前記第2のいずれの回転速度で回転させても、前記排出流体が前記第2のマイクロチャンネルを介して流れることはなく、前記ブラットフォームが次の項目を具備する、マイクロチャンネルと、

h) 下記 i) と流体に関して接続している第3の流体チャンバと、

i) 第3のマイクロチャンネルであり、前記第2のマイクロチャンネルが前記ブラットフォームの中心から半径方向に伸長し、前記ブラットフォームの中心に向かって近接して配列されている第1の端部および前記ブラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記第3のマイクロチャンネルが前記マイクロチャンネルの前記第1の端部のところで前記第3の流体チャンバと流体に関して接続されており、前記第3のマイクロチャンネルが前記マイクロチャンネルの前記第2の端部のところで前記第2の流体チャンバと流体に関して接続されており、前記ブラットフォームを前記第1の回転速度と前記第2の回転速度のいずれで回転させても前

記排出流体が前記第3のマイクロチャンネルを介して流れることはない、マイクロチャンネルとを具備し、

前記ブラットフォームを第3の回転速度で回転させると、前記排出流体が前記第2の流体チャンバから前記第2のマイクロチャンネルを介して前記第1の流体チャンバ中に流れ、前記排出流体の前記第1の流体チャンバ中への流入によって、前記第1の流体チャンバ中の前記流体が前記第3のマイクロチャンネルを介して前記第3の流体チャンバ中に流れ、

前記マイクロチャンネルと前記第3の流体チャンバのおのおのもまた、流体運動によって排出された空気が前記ブラットフォームの表面に排気される際に通過する空気排出チャンネルを具備することを特徴とする前記流体マイクロ操作装置。

6. 請求の範囲第5記載のマイクロシステムブラットフォーム中の流体を移動させる方法において、以下から成る方法。

a) 約1から約100  $\mu$  Lの容積を含む流体サンプルを前記回転可能マイクロシステムブラットフォームの前記入り口ポートに加えるステップ。



b) 前記入り口ポートおよび前記オーバーフロー用毛細管の中の流体を前記オーバーフロー用チャンバ中に排出するに十分な時間にわたって第1の回転速度で前記プラットフォームを回転させるステップ。

c) 前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で前記プラットフォームを回転させて、前記流量調節用毛細管中のある分量の流体を前記第1の流体チャンバ中に排出するステップ。

d) 前記第1または前記第2の回転速度を上回る第3の回転速度で前記プラットフォームを回転させて、前記排出流体を前記第2の流体チャンバから前記第2のマイクロチャネルを介して前記第1の流体チャンバ中に流入させ、前記排出流体の前記第1の流体チャンバへの流入によって、前記第1の流体チャンバ中の流体が前記第3のマイクロチャネルを介して前記第3の流体チャンバ中に流れるステップ。

7. 求心力起動式の流体マイクロ操作装置において、マイクロシステムプラットフォームが、

a) 第1の平坦で平面状の表面および前記表面の反対側にある第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備する回転可能プラットフォームであり、前記補湯面のおおのが前記プラットフォームが回転する中心を含み、前記第1の表面が組み合わせて次の項目を具備する、プラットフォームと、

b) 前記第1の表面に約1から約150  $\mu$ Lの容量を有する窪みを含む入り口ポートであり、前記入り口ポートが次の項目と流体に関して接続している、入り口ポートと、

c) 約0.02 mmから約1 mmの直径の断面を定める第1のマイクロチャネルであり、前記マイクロチャネルが前記プラットフォームの中心から半径方向に伸長して、前記プラットフォームの中心に向かって近接して配列されている第1の端部および前記プラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、前記第1のマイクロチャネルが次の項目と流体に関して接続されている、第1のマイクロチャネルと、

d) 前記第1のマイクロチャネルを上回る深さを前記ブラットフォームの表面に有し、前記入り口ポートより前記ブラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置する第1の流体チャンバとを具備し、

前記ブラットフォームを第1の回転速度で回転させると、前記入り口ポート中の流体が前記第1のマイクロチャネルを介して前記第1の流体チャンバ中に流れ、前記ブラットフォームが次の項目をさらに、

e) 第2のマイクロチャネルであり、前記第2のマイクロチャネルが前記ブラットフォームの中心から半径方向に伸長し、前記ブラットフォームの中心に向かって近接して配列された第1の端部および前記ブラットフォームの中心から見て末端に配列された第2の端部の輪郭を定め、前記第2のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第1の端部のところで前記第1の流体チャンバと流体に関して接続しており、前記第2のマイクロチャネルが前記マイクロチャネルの前記第2の端部のところ

ろで流体に関して次の項目と接続しているマイクロチャネルと、

f) 前記ブラットフォームの表面に前記第2のマイクロチャネルを上回る深さを有し、前記第1の流体チャンバより前記ブラットフォームの中心から見て半径方向にさらに隔たって位置する第2の流体チャンバとを具備し、

前記第2のマイクロチャネルの前記第2の端部が、非湿潤性の表面を含むかまたは、前記第2のマイクロチャネルの前記第2の端部が前記第2の流体リザーバに至る開口部の輪郭を定め、前記ブラットフォームを前記第1の回転速度で回転させても、前記排出流体は前記第2のマイクロチャネルを介して流れることはなく、前記ブラットフォームを前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で回転させると、前記第1の流体チャンバからの前記流体が前記第2のマイクロチャネルを介して前記第2の流体チャンバ中に流れ、これによって、前記第2のマイクロチャネルの前記第2の端部からの前記流体の前記第2の流体チャンバ中への流れが層流的のストリームを含み、

前記マイクロチャネルおよび前記流体チャンバのおのおのがまた、流体運動によって排出された空気を前記ブラットフォームの表面に排気するための空気排出

チャンネルを具備することを特徴とする前記流体マイクロ操作装置。

8. 請求の範囲第7項記載のマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法であって、以下から成る方法。

a) 約1から約100  $\mu$  Lの容量を含むある分量の流体サンプルを前記回転可能マイクロシステムプラットフォームの前記入り口ポートに加えるステップ。

b) 前記入り口ポート中の流体を前記第1の流体チャンバ中に排出する十分な時間にわたって前記プラットフォームを第1の回転速度で回転させるステップ。

c) 前記第1の回転速度を上回る第2の回転速度で前記プラットフォームを一回転させて、前記第1の流体チャンバ中の前記流体を前記第2のマイクロチャンネルを介して前記第2の流体チャンバ中に排出し、前記第2のマイクロチャンネルの前記第2の端部からの前記第2の流体チャンバへの流体の流れが小滴のストリームを含むステップ。

**【発明の詳細な説明】****毛細管のマイクロバルブ**

本出願は、1996年8月12日に提出された暫定米国特許出願第60/023,756号、1996年12月5日に提出された米国特許出願第08/761,063号および1996年12月5日に提出された国際出願第PCT/US96/19514号に関し、またこれらに対する優先権を主張するものであり、これらのおのおのは参照してここに組み込まれる。

**発明の背景****1. 発明の分野**

本発明はマイクロ流体系内における流体の流れを制御する方法および装置に関する。本発明は特に、バルブによる毛細管バルブによる制御メカニズムを用いて、マイクロリザーバからトランスファチャネル中への流体の流れを制御するマイクロバルブを提供する。本発明による、毛細管のバルブによる制御メカニズムは、オリフィス、リザーバおよびマイクロチャネルの断面積および形状の変化ならびにリザーバおよびチャネルの表面処理に基づいている。本発明によって提供されるマイクロバルブの特定の実施態様では、例えば国際出願第97/21090号に開示されているように、ポンピング手段を用い

てマイクロチップ制御式の化学的マイクロシステム中での流体の流れを制御したり、遠心ロータおよびマイクロブラットフォーム中での流体の流れを制御するようになっている。本発明は、生物学的、化学的、環境的および他の複合環境の分析、統合、浄化に関連した遺伝的、生化学的および化学的プロセスの微細化などのための、マイクロ分析およびマイクロ合成分析ならびにその手順を実行するにあたって有用な装置内で使用されるマイクロバルブ制御手段を提供する。

**2. 関連技術の概要**

医学、生物学および化学に関する分析評価の分野では、機械式で自動化された流体取り扱いシステムおよび計測器が先行技術では周知である。

1981年7月21日にベルトジューレ(Bertaudiere)らに対して発行された米国特許第4,279,862号に、遠心測光分析装置が開示されている。

1983年4月26日にイーキンス(Ekins)に対して発行された米国特許第4,381,291号に、自由リガンドの分析的測定が教示されている。

1985年5月7日にクローズ(Klose)らに対して発行された米国特許第4,515,889号に、試薬を自動的に混同して温置し、これによって分析的な測定を実行する方法が教示されている。

1987年6月30日にエーデルマン(Edelman)らに対

して発行された米国特許第4,676,952号に、測光分析装置が教示されている。

1998年5月17日にイーキンス(Ekins)に対して発行された米国特許第4,745,072号に、生物学分野における免疫測定法が開示されている。

1991年10月29日にバード(Burd)に対して発行された米国特許第5,061,381号に、血液分析用の遠心ロータが開示されている。

1992年6月16日にブレイニン(Braynin)らに対して発行された米国特許第5,122,284号に、複数の周辺キュベットを具備する遠心ロータが開示されている。

1993年12月3日にコップジル(Kopf-Sill)とツツク(Zuk)に対して発行された米国特許第5,160,702号に、毛細管現象およびサイフォンを、前記サイフォンに呼び水を差すために用いられる液体の「湿潤性」に応じて用いる回転数依存式「バルブ」が開示されている。

1992年12月15日にイーキンス(Ekins)に対して発行された米国特許第5,171,695号に、2つのラベル付けマーカを用いる分析物(analyte)の濃度を測定する方法が開示されている。

1992年12月22日にシェンブリ(Schenbri)に対して発行された米国特許第5,173,193号に、ロータの受納チャンバに測定量の液体を送出するための遠

心ロータが開示されている。

1993年9月7日にバーティス(Burtis)らに対して発行された米国特許第5

、242, 803号に、分析評価を実行するためのロータアセンブリが開示されている。

1995年4月25日にバード(Burd)に対して発行された米国特許第5, 409, 665号に、遠心ロータを充填するキュベットが開示されている。

1995年7月11日にイーキンス(Ekins)に対して米国特許第5, 413, 009号に、液体中の分析物(analyte)を分析する方法が開示されている。

1995年12月5日にシェンブリ(Schembri)に対して発行された米国特許第5, 472, 603号に、毛細管現象によって液体の流れを任意の回転速度においては禁止してそれを上回る速度では許可するような出口ダクトを有する毛細管通路を具備する分析ロータが開示されている。

1968年にAnal. Biochem. 28の545～562ページで、アンダーソン(Anderson)は細胞分画用の複数キュベット式ロータを教示している。

1974年にClin. Chem. 20の955～960ページで、ルノー(Renoe)らは遠心分析装置用の「ミニディスク」モジュールを教示している。

1975年にClin. Chem. 20の932～941ページで、バーティス(Burtis)らは、遠心分析装置中に液体を

動的に導入する方法を教示している。

1975年にClin. Biochem. 8の240～246ページで、フリッチェ(Fritsche)らは遠心分析装置を用いる血糖値の酵素分析法を教示している。

1975年にClin. Chem. 21の1225～1233ページで、バーティス(Burtis)らは遠心分析装置と共に使用される多目的光学系を教示している。

1976年にClin. Chem. 22の802～805ページで、ハジイイオアノウ(Hadjioannou)らは小型遠心分析装置を用いて生物学的液体中の酵素エタノールを自動的に測定する方法を教示している。

1978年にClin. Chem. 24の1361～1365ページで、リー(Lee)らは自動式血液分割システムを教示している。

1982年にClin. Chem. 28の1956～1961ページで、コー(Cho)らは多チャネル式電気化学遠心分析装置を教示している。

1982年にClinica Chimica Acta 119の275～284ページで、バートランド(Bertrand)らは、遠心分析装置を用いて血清5'-ヌクレオチターゼを自動的に測定する方法を教示している。

1992年にClin. Chem. 38の1665～1670ページでシェンブリ(Schembri)らは携帯式全血液分析装置を教示している。

1995年にボストンにあるデルマー(Delmar)出版社

のBasic Medical Laboratory Technologiesの第3版で、ウォルターズ(Walters)らは、さまざまな自動式医学研究所の分析技法を教示している。

最近、反応通路を選択するためのマイクロ分析装置が開発されてきた。

1991年4月9日にホワイト(White)に対して発行された米国特許第5,006,749号に、超音波エネルギーを用いて微少素子を移動させる方法と装置が開示されている。

1993年10月12日にクロイ(Kroy)らに対して発行された米国特許第5,252,294号に、ある種の化学的マイクロ分析を実行するためのマイクロ機械構造物が教示されている。

1994年4月19日にワイルディング(Wilding)らに対して発行された米国特許第5,304,487号に、マイクロ規模の分析装置で流体を取り扱う方法が教示されている。

1994年11月29日にマドウ(Madou)らに対して発行された米国特許第5,368,704号に、マイクロ電気化学バルブが教示されている。

1993年11月11日にペンシルバニア大学に対して発行された国際出願刊行物第93/22053号に、マイクロ製造された検出構造物が開示されている。

1993年11月11日にペンシルバニア大学に対して発行された国際出願刊行物第93/22058号に、ポリヌクレオチドを増幅させるためのマイクロ製造された構造物が開示されている。

1987年に、Clin. Chem 33の1531～1537ページでコロンプス(Colu

mbus)らは、生物学的流体の流体管理方法を教示している。

1994年にAnn. Bil. Clin. 50の337～353ページでイーキンス(Ekins)らは、マルチ分析マイクロスポット免疫分析評価を教示している。

1994年にClin. Chem. 40の43～47ページでワイルディング(Wilding)らは、シリコン中にマイクロ機械加工された直線状チャネル上での流体の操作を開示している。

先行技術によるマイクロ分析のための方法と装置の1つの欠点は、10～100ミクロン直径のチャネルおよびリザーバを介してマイクロチップ上で流体を移動させるためのシステムを設計することが困難であるという点にあった。マイクロ流体システムでは、流体の流れを精密にかつ正確に調節して次にバルブ制御して、化学反応および分析物の検出を制御する必要がある。従来のポンピングとバルブ制御のためのメカニズムは、その固有の規模不適合のために、マイクロスケール構造物中に組み込むのが困難であった。これらの規模不適合は部分的に

は、大規模な(マクロスコープ的な)装置では無視される、このようなバルブの機械的構成部品から発する分子相互作用が微少規模スケール上に構成された装置にとっては非常に深刻なものとなるという事実に起因する。

微少規模装置に関連するこのような現象の1つは「スティクション(Stiction)」と呼ばれる。スティクションは機能的には、静的状況下における2つの構成部品の固着であると定義される。スティクションの原因はさまざまで、その中には、部品が接触している間における固着性薬品の静電電荷転送、化学的または水素統合へ都合または析出などがある。スティクションを解消するために、極端に多量の機械的または電気的エネルギーを加える必要がある。しかしながら、マイクロバルブに対してこのようなエネルギーとそれに伴う力を加えると、装置の微妙な構造および電気の特徴を完全に損なってしまうことになりかねない。その上、複雑なバルブと関連回路の製造は冒険的であり、その結果、その製造コストは実現不可能なほど高くなる。

マイクロ構造物中で流体を移動させるために求心力を用いるシステムは、流体を流すためのポンピングメカニズムを必要とするが、これらのバルブ制御の必要



性を解決しない。本発明は、表面張力と毛細管現象を利用した構造物を用いて、マイクロチップに基礎をおいた技術と

マイクロブラットフォームに基礎をおいた技術の双方を利用した、マイクロ構造ブラットフォーム中での流体のバルブ制御、流れおよび流量制御を精密にかつ正確に制御する事を可能とする。

### 発明の概要

本発明は、後出のロータやマイクロシステムブラットフォーム中での流体の流れを制御する固体マイクロバルブを有する国際出願第97/21090号中に開示されている遠心ロータおよびマイクロシステムブラットフォームを提供する。本発明は、遠心ロータやマイクロシステムブラットフォーム上での流体の流れが回転するロータやブラットフォームの力によって起動され、このロータやブラットフォームの（毛細管マイクロチャネルおよび流体リザーバを含む）流体処理構成部品の様態、寸法および表面特性によって制御されるようなマイクロバルブを提供する。本発明は特に、生物学的サンプルを含むことが好ましい流量調節された流体を、前記生物学的サンプルを比較的の不正確なまたは過度な分量だけロータに加えた場合に、ロータの流体リザーバに送出するような流体処理構成部品を備える装置を提供する。本発明はまた、後出のロータやブラットフォームの1つの流体リザーバ中に含まれるある流体量が第2の流体リザーバからの第2の流体量の急進的運動によってリザーバから排出されるような遠心ロータやマイクロシステムブラットフ

ォームに対するこのような流体処理構成部品の様態を提供する。

第1の実施態様には、求心力で流体をマイクロ処理し、これによって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体サンプルが正確に流量調節され分量だけ、より不正確に与えられたサンプル量から後出のロータやブラットフォーム上にアリコートされるような遠心ロータやマイクロシステムブラットフォームが提供されている。本発明のこの実施態様では、前記ロータやブラットフォームは回転可能なブラットフォームであり、これは第1の平坦で平面状の表面およびこ

れと対面する第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備するが、これら表面はおのおのが、プラットフォームが回転する中心を具備する。前記遠心ロータまたはマイクロプラットフォームには、次の構成部品を組み合わせる第1の表面が与えられている：

1. 第1の表面に約1~150  $\mu$ Lの容積を有する窪みを具備し、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体サンプルを加える際に操作者の手が届く入り口ポート。この入り口ポートは次のものと流体に関して接続している。

2. 第1の流量調節用毛細管。

3. 第2のオーバフロー用毛細管。

これら毛細管はおのおのが、入り口ポートと接続している。これら毛細管はおのおのが、その断面が直径で約0.02mmから約1mmであり、それぞれがプラットフォームの中心から半径方向に伸長して、プラットフォームの中心方向に近接して配列された第1の端部およびプラットフォームの中心から見て末端に配列された第2の端部の輪郭を定めているが、ここで、毛細管それぞれの近接端部が湾曲開口部の輪郭を定めている。第1の流量調節用毛細管はまた、自身の第1の端部から第2の端部に至る開口部から充填される際の流体の分量を定める。毛細管はおのおのが、流体、特に生物学的サンプルを含む流体によって「湿潤可能」であり、これによって、入り口ポートのところでおのおのの毛細管の第1の端部と接触している流体が、静止している（すなわち、ロータやプラットフォームが回転していない状態で）ロータまたはプラットフォームに対する毛細管の作用によっておのおのの毛細管を通して毛細管の第2の端部まで流れ、これによって毛細管接合部が形成され、この接合部によって、ロータまたはプラットフォームによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防ぐような材料を含んでいる。

第1の流量調節用毛細管はさらに次のものと流体に関

して接続している。

4. プラットフォームの表面に流量調節用毛細管の深さ以上の深さを有する第

1の流体チャンバ。この第1の流体チャンバは、入り口ポートよりブラットフォームの中心から半径方向にさらに遠隔に置かれていて、第1の流量調節用毛細管と第1の流体チャンバの間の断面積の差によって第1の流量調節用毛細管の第2の端部とところに毛細管接合部が発生し、この接合部によって、ロータまたはブラットフォームによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。

第2のオーバフロー用毛細管はさらに次のものと流体に関して接続している。

5. ブラットフォームの表面にオーバフロー用毛細管の深さ以上の深さを有するオーバフロー用チャンバ。このオーバフロー用チャンバは入り口ポートまたは第1の流体チャンバよりブラットフォームの中心から半径方向にさらに遠隔に置かれていて、第2のオーバフロー用毛細管とオーバフロー用チャンバの断面積の差によって第2のオーバフロー用毛細管の第2の端部のところに毛細管接合部が形成され、この接合部によって、ロータまたはブラットフォームの回転によって印加される求心力が

印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。

この様態においては、入り口ポートのところのディスク上に位置した流体は毛細管の作用によって流量調節用毛細管と第1の流体チャンバの接合部に流れ、余分の流体は毛細管の作用によってオーバフロー用毛細管とオーバフロー用チャンバの接合部に流れる。ブラットフォームが第1の回転速度で回転すると、オーバフロー用毛細管中の流体がオーバフロー用チャンバ中に排出されるが、流量調節用毛細管中の流体は排出されない。このように、ブラットフォームが第1の回転速度で回転すると、流体を入り口ポートからオーバフロー用チャンバ中に流出させ、これによって、正確に定められた量の流体が第1の流量調節用毛細管中に残ることになる。したがって、ブラットフォームが第1の回転速度より大きい第2の回転速度で回転すると、流量調節用毛細管中の流体量が第1のチャンバ中に排出され、これによって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい正確に決められた量の流体が第1の流体チャンバに送出される。

好ましい実施態様では、ブラットフォームはまた、流体の運動によって排出さ

れた空気がプラットフォームの表面に排気するための空気は移出用チャネルを具備する。

ある好ましい実施態様では、回転可能プラットフォームの直径は約20mmから約400mmである。ある好ましい実施態様では、入り口ポートの深さは約0.25mmから約1mmである。ある好ましい実施態様では、入り口ポートは約1cmから約20cmのところに位置している。ある好ましい実施態様では、第1の流量調節用毛細管の断面の直径の寸法は約0.02mmから0.75mmである。ある好ましい実施態様では、第1の流量調節用毛細管の長さは約5mmから約100mmである。ある好ましい実施態様では、第1の流量調節用毛細管の体積は約1 $\mu$ Lから約150 $\mu$ Lである。ある好ましい実施態様では、第1の流量調節用毛細管はプラットフォームの中心から約10mmから約200mmだけ半径方向に伸長している。ある好ましい実施態様では、第2のオーバーフロー用毛細管の断面の直径寸法は約0.02mmから約0.75mmである。ある好ましい実施態様では、第2のオーバーフロー用毛細管の長さは約5mmから約100mmである。ある好ましい実施態様では、第2のオーバーフロー用毛細管はプラットフォームの中心から約10mmから約200mmだけ半径方向に伸長している。ある好ましい実施態様では、第1の流体チャンバの深さは約0.25mmから約1mmである。ある好ましい実施態様では、第1の流体チャンバの体積は約1 $\mu$ Lから約150 $\mu$ Lである。ある好ましい実施態様で

は、第1の流体チャンバはプラットフォームの中心から約15mmから約115mmだけ半径方向に伸長している。ある好ましい実施態様では、第1の回転速度は約10rpmから約500rpmである。ある好ましい実施態様では、第2の回転速度は約100rpmから約2000rpmである。ある好ましい実施態様では、約1 $\mu$ Lから約150 $\mu$ Lの分量が第2の回転速度で第1の流体チャンバに送出される。

本発明を実施すればまた、本発明によるマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法が提供される。この実施態様では、本発明は次のステッ

ブを有する方法を提供する。

1. 生物学的な流体サンプルであることがもっとも好ましいある量の流体サンプルを回転可能マイクロシステムプラットフォームの入り口ポートに加えるステップであり、このサンプルは約1から約100  $\mu$  Lの分量を含み、好ましい実施態様では、この生物学的流体サンプルは1滴の血液であるステップと；

2. 入り口ポートおよびオーバーフロー用毛細管中の流体をオーバーフロー用チャンバ中に排出するに十分な時間にわたって第1の回転速度でプラットフォームを回転させるステップと；

3. 第1の回転速度より大きな第2の回転速度でプ

ットフォームを回転させて、流量調節用毛細管中のある量の流体サンプルを第1の流体チャンバ中に排出するステップ。

ある好ましい実施態様では、第1の回転速度は約10 rpmから約500 rpmである。ある好ましい実施態様では、第2の回転速度は約100 rpmから約2000 rpmである。ある好ましい実施態様では、約1  $\mu$  Lから約150  $\mu$  Lの量が第2の回転速度で第1の流体チャンバ中に送出される。

本発明の第2の実施態様では、求心力で流体をマイクロ操作する遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームが提供されるが、この場合、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい、ロータまたはプラットフォームの流体チャンバ中のある量の流体サンプルが、チャンバの容積をある排出流体量にすることによってチャンバ内にほぼ完全に排出される。本発明のこのような実施態様では、前記ロータまたはプラットフォームは回転可能プラットフォームであり、これは、第1の平坦で平面状の表面およびこれと反対側の第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備するが、これら表面はおのおのが、プラットフォームが回転する中心を含む。前記遠心ロータまたはマイクロプラットフォームには、次の構成部品を組み合わせる第1の表面が与えられてい

る。

1. 約1から約150  $\mu$  Lの容積を有する第1の表面に窪みを含み、生物学的

サンプルを含む流体であることがもっとも好ましい流体サンプルを加える際に操作者の手が届く入り口ポート。この入り口ポートは次のものと流体に関して接続している。

2. プラットフォームの中心から半径方向に伸長する直径約0.02 mmから約1 mmの断面領域の輪郭を定め、また、プラットフォームの中心に向けて近接して配列された第1の端部の輪郭を定めて入り口ポートと流体に関して接続し、さらに、プラットフォームの中心からみて末端に配列されている第2の端部の輪郭を定める第1のマイクロチャネル。マイクロチャネルの近接端部と入り口ポートの間に毛細管接合部が形成されていて、これが、ロータやプラットフォームを回転させることによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。入り口ポートのところで毛細管の第1の端部と接触しても流体は、ロータやプラットフォームを回転させることによって流体に求心力が印加されない限り、マイクロチャネル中に流れ込むことはない。

第1のマイクロチャネルはさらに次のものと流体に関

して接続している。

3. 私はプラットフォームの表面に第1のマイクロチャネル以上の深さを有し、入り口ポートよりプラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置している第1の流体チャンバ。入り口ポート、マイクロチャネルおよび第1の流体チャンバは、プラットフォームが第1の回転速度で回転すると、入り口ポート中の流体が第1のマイクロチャネルを通して第1の流体チャンバ中に排出されるように、プラットフォームの表面上に配列されている。

ロータまたはプラットフォームはさらに次のものを具備する。

4. 排出流体量を包含する、すなわち次のものと流体に関して接続している第2の流体チャンバ。

5. 第2のマイクロチャネルであり、この第2のマイクロチャネルがプラットフォームの中心から半径方向に伸長し、プラットフォームの中心に向けて近接して配列されている第1の端部の輪郭およびプラットフォームの中心からみて末端に配列されている第2の端部の輪郭を定める第2のマイクロチャネル。第2のマ

マイクロチャネルはマイクロチャネルの第1の端部のところで第2の流

体チャンバと流体に関して接触しており、第2のマイクロチャネルはマイクロチャネルの第2の端部のところで第1の流体チャンバと流体に関して接触している。ブラットフォームを第1の回転速度で回転させても、排出流体が第2のマイクロチャネルを通して流れることはない。第2のマイクロチャネルは、排出流体によって「湿潤可能」ではない材料を含んでおり、このため、第2の流体チャンバのところで毛細管の第1の端部と接触するような位置にあっても流体は、第1の回転速度を上回る回転速度でロータやブラットフォームを回転させることによって求心力が流体に印加されない限り、マイクロチャネル中に流れ込むことはない。別法として、マイクロチャネルと第2の流体チャンバの断面積の差がマイクロチャネルの第1の端部のところで毛細管接合部を形成するに十分な大木なであり、このため、第1の回転速度を上回る回転速度でロータやブラットフォームを回転させることによって求心力が流体に印加されない限り、流体がマイクロチャネル中に流れ込むことはない。

ブラットフォームはさらに次のものを具備する：

6. 次のものと流体に関して接続している排出流体を含む第3の流体チャンバ。

7. 第3のマイクロチャネルであり、この第3のマ

クロチャネルはブラットフォームの中心から半径方向に伸長し、ブラットフォームの中心に向けて近接して配列された第1の端部の輪郭およびブラットフォームの中心からみて末端に配列されている第2の端部の輪郭を定め、さらに、第3のマイクロチャネルはマイクロチャネルの第1の端部のところで第3の流体チャンバと流体に関して接続しており、またさらに、第3のマイクロチャネルはマイクロチャネルの第2の端部のところで第1の流体チャンバと流体に関して接続している。第1の回転速度でブラットフォームを回転させても流体サンプルが第3のマイクロチャネルを通して流れることはない。

ブラットフォームを第2の回転速度で回転させると、排出流体が第2の流体チ

ヤンバから第2のマイクロチャネルを通して第1の流体チャンバ中に流れ込むが、この場合、排出流体が第1の流体チャンバ中に流れ込むことによって、第1の流体チャンバ中の流体が第3のマイクロチャネルを通して第3の流体チャンバ中に流れる。好ましい実施態様では、排出流体の第1の流体チャンバ中への流れは乱流を伴わない層流である、すなわち、排出流体によって、生物学的サンプル流体であることがもっとも好ましい流体は第1の流体チャンバから排出されて第3のマイクロチャネル中に流れ込み、サンプル流体と排出流体が混合することはない。

ある好ましい実施態様では、回転可能プラットフォームの直径は約20mmから約400mmである。ある好ましい実施態様では、入り口ポートは約0.25mmから約1mmの深さを持つ。ある好ましい実施態様では、入り口ポートは約1cmから約20cmのところに位置している。ある好ましい実施態様では、流体チャンバはおおのが約0.25mmから約1mmの深さを持つ。ある好ましい実施態様では、流体チャンバはおおのが約1 $\mu$ Lから約150 $\mu$ Lの体積を持つ。ある好ましい実施態様では、流体チャンバはおおのがプラットフォームの中心から半径方向に約15mmから約115mmだけ伸長している。ある好ましい実施態様では、第1の回転速度は約10rpmから約500rpmである。ある好ましい実施態様では、第2の回転速度は約100rpmから約2000rpmである。ある好ましい実施態様では、第2の流体チャンバから第1の流体チャンバへ排出流体が第2の回転速度で層流することによって、約1 $\mu$ Lから約150 $\mu$ Lの流体量が第1の流体チャンバから第3の流体チャンバ中に排出される。

本発明を実施することによってまた、本発明によるマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法が提供される。本実施態様では、本発明は以下のステップを有する方法を提供する。

1. 生物学的流体サンプルであることがもっとも好ましい流体サンプルをある分量だけ回転可能プラットフォームの入り口ポートに加えるステップであり、こ



のサンプルは約1から約100  $\mu$  Lの分量を含む。好ましい実施態様では、生物学的流体サンプルは1滴の血液であるステップと；

2. 入り口ポート中の流体を第1の流体チャンバ中に排出するに十分な時間にわたって第1の回転速度でプラットフォームを回転させるステップと；

3. 第1の回転速度を上回る第2の回転速度でプラットフォームを回転させて、排出流体を第2のマイクロチャンネルを通して第1のチャンバ中に排出するステップであり、この排出流体は層流によって第1のチャンバ中に導入されるが、ここで、この排出流体は生物学的サンプルを含む流体であることがもっとも好ましい流体と第1の流体チャンバ中で混合することではなく、排出流体が第1の流体チャンバ中に層流によって移動することによって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましいこの第1の流体チャンバ中に流体が第3のマイクロチャンネルを通して第3の流体チャンバ中に流れるステップ。

第3の実施態様では、求心力で流体をマイクロ操作し、これによって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体サンプルを正確に流量調節された分量だけそれより不正確に加えられたサンプル量からロータまた

はプラットフォームにアリコートされ、また、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましいロータまたはプラットフォームの流体チャンバ中の流体サンプルをある分量だけ、チャンバの容積をある排出流体量にすることによってチャンバ内にはほぼ完全に排出するための求心モータまたはマイクロシステムプラットフォームが提供される。本発明のこのような実施態様においては、前記ロータまたはプラットフォームは回転可能プラットフォームであり、第1の平坦で平面状の表面およびこれと反対側にある第2の平坦で平面状の表面を有する基板を具備し、これら表面はおのおのがプラットフォームが回転する中心を含む。前記遠心ロータまたはマイクロプラットフォームは、次の構成部品を組み合わせで具備する第1の表面を備えている：

1. 第1の表面に約1から約150  $\mu$  Lの容積を有する窪みを含み、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体サンプルを加える際に操作者の手が届く入り口ポート。この入り口ポートは次のものと流体に関して接続している：

2. 第1の流量調節用毛細管；
3. 第2のオーバフロー用毛細管。

これら毛細管はおのおのが入り口ポートと流体に関し

て接続している。これら毛細管はおのおのが直径約0.02mmから約1mmの断面領域の輪郭を定め、さらに、ブラットフォームの中心から半径方向に伸長して、ブラットフォームの中心に向けて近接して配列された第1の端部の輪郭およびブラットフォームの中心からみて末端に配列された第2の端部の輪郭を定め、またさらに、おのおのの毛細管の近接端部が湾曲開口部の輪郭を定めている。第1の流量調節用毛細管はまた、毛細管の第1の端部から毛細管の第2の端部に至る開口部から充填される際の流体の分量を定める。毛細管はおのおのが、特に生物学的サンプルを含む流体によって「湿潤可能」である材料を含み、このため、入り口ポートのところでそれぞれの毛細管の第1の端部と接触するように位置されている流体でも、静止している（すなわち、ロータやブラットフォームが回転していない状態で）ロータまたはブラットフォームに対する毛細管作用によって、それぞれの毛細管を通して毛細管の第2の端部に流れ、これによって毛細管接合部が形成され、この接合部が、ロータやブラットフォームを回転させることによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。

第1の流量調節用毛細管はさらに次のものと接続している。

4. ブラットフォームの表面に流量調節用毛細管以上の深さを有する第1の流体チャンバ。この第1の流体チャンバは入り口ポートよりブラットフォームの中心から見て半径方向にさらに隔たって位置しており、第1の流量調節用毛細管と第1の流体チャンバの断面積の差によって、第1の流量調節用毛細管の第2の端部のところに毛細管接合部が発生し、これによって、ロータまたはブラットフォームを回転させることによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。

第2のオーバフロー用毛細管はさらに次のものと流体に関して接続している：

5. プラットフォームの表面にオーバフロー用毛細管の深さ以上の深さを有するオーバフロー用チャンバ。このオーバフロー用チャンバは入り口ポートまたは第1の流体チャンバよりプラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置しており、第2のオーバフロー用毛細管とオーバフロー用チャンバの断面積の差によって、第2のオーバフロー用毛細管の第2の端部のところに毛細管接合部が発生し、これによって、ロータまたはプラットフォームを回転させることによって印加される求心力が印加されていないときに流体がさらに流れるのを防止する。

この状態においては、入り口ポートのところでディスク上に位置した流体は毛細管作用によって、流量調節用毛細管と第1の流体チャンバの接合部に流れ、余分の流体は毛細管作用によって、オーバフロー用毛細管とオーナフロー用チャンバの接合部に流れる。プラットフォームを第1の回転速度で回転させると、オーバフロー用毛細管中の流体がオーバフロー用チャンバ中に流れるが、流量調節用毛細管中の流体が排出されることはない。このようにして、プラットフォームを第1の回転速度で回転させることによって流体は入り口ポートからオーバフロー用チャンバ中に流入し、これによって、正確に定められた量の流体が第1の流量調節用毛細管中に残留することになる。次に、プラットフォームを第1の回転速度を上回る第2の回転速度で回転させると、流量調節用毛細管中の流体量が第1のチャンバ中に排出され、これによって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体が正確に決められた量だけ第1の流体チャンバに送出される。

6. ある量の排出流体を包含する、すなわち次のものと流体に関して接続している第2の流体チャンバ:

7. 第1のマикроチャネルであり、この第1のマикроチャネルはプラットフォームの中心から半径方向に

伸長し、プラットフォームの中心に向けて近接して配列された第1の端部の輪郭およびプラットフォームの中心から見て末端に配列された第2の端部の輪郭を定めている。第2のマикроチャネルはマイクロチャネルの第1の端部のところで

第2の流体チャンバと流体に関して接続しており、このマイクロチャンネルはマイクロチャンネルの第2の端部のところで第1の流体チャンバと接続している。第1と第2の回転速度のどちらでプラットフォームを回転させても、排出流体が第1のマイクロチャンネルを通して流れることはない。毛細管接合部が第1のマイクロチャンネルの近接端部と第2の流体チャンバの間に形成され、これによって、第1と第2の回転速度のいずれも上回る回転速度でロークまたはプラットフォームを回転させることによって印加される求心力が印加されていないときに排出流体が流れるのを防止する。

プラットフォームはさらに次のものを具備する：

8. 次のものと流体に関して接続している第3の流体チャンバ；

9. 第2のマイクロチャンネルであり、この第2のマイクロチャンネルはプラットフォームの中心から半径方向に伸長し、プラットフォームの中心に向けて近接して配列されている第1の端部の輪郭およびプラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を

定め、さらに、第2のマイクロチャンネルはマイクロチャンネルの第1の端部のところで第3の流体チャンバと流体に関して接続し、またさらに、マイクロチャンネルはマイクロチャンネルの第2の端部のところで第1の流体チャンバと流体に関して接続している。プラットフォームを第1と第2の回転速度のどちらで回転させても、第1の流体チャンバ中の流体サンプルは第2のマイクロチャンネルを通して流れることはない。

プラットフォームを第3の回転速度で回転させると、排出流体が第2の流体チャンバから第2のマイクロチャンネルを通して第1の流体チャンバ内に流れるが、ここで、排出流体が第1の流体チャンバ内に流れ込むと、第1の流体チャンバ中の流体が第3のマイクロチャンネルを通して第3の流体チャンバ中に流入する。好ましい実施態様では、排出流体は第1の流体チャンバ内に層流する、すなわち排出流体によって、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体が第1の流体チャンバから排出されて第3のマイクロチャンネル中に流れ、しかもサンプル流体と排出流体が混合することはない。

好ましい実施態様では、プラットフォームはまた、流体の運動によって排出される空気がプラットフォームの表面に排気されるときに通過する空気は移出チャネルを具備する。

本発明を実施するとまた、本発明によるマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法が提供される。本実施態様では、本発明は次のステップを有する方法を提供する：

1. 生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましいある量の流体サンプルを回転可能マイクロシステムプラットフォームの入り口ポートのところに加えるステップ。このサンプルは約1から約100  $\mu$ Lの分量を含み、好ましい実施態様では、この生物学的サンプルは1滴の血液である。

2. 入り口ポートおよびオーバーフロー用毛细管の中の流体をオーバーフロー用チャンバ中に排出するに十分な時間にわたってプラットフォームを第1の回転速度で回転させるステップ。

3. 第1の回転速度を上回る第2の回転速度でプラットフォームを回転させて、排出流体を第1のマイクロチャネルを通して第1のチャンバ内に排出するステップ。排出流体が層流によって第1のチャンバ中に導入され、ここで、排出流体は、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体と第1の流体チャンバ内で混合しない。排出流体が層流によって第1の流体チャンバ内に移動

すると、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい第1の流体チャンバ中の流体が第2のマイクロチャネルを通して第3の流体チャンバ中に流入する。

上記の好ましい実施態様では、流量調節のための実施態様と排出のための実施態様を別に考慮してある。

本発明の第4の実施態様では、求心力で流体を操作するための遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームが提供されるが、ここで、ロータまたはプラットフォームの第1の流体チャンバ内にある、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましいある量の流体は小滴のストリームとなってロータまたはプラットフォームの第2の流体チャンバ中に送出される。本発明のこのような実施態様で

は、前記ロータまたはブラットフォームは回転可能ブラットフォームであり、第1の平坦で平面状の表面およびこれと反対側にある第2の平坦で平面状の表面とを具備し、これら表面はおのおのがブラットフォームが回転する中心を含む。前記遠心ロータまたはマイクロブラットフォームには、次の構成部品を組み合わせで具備する第1の表面が備えられている：

1. 約1から約150  $\mu$ Lの容量を有する第1の表面に窪みを含み、生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましい流体サンプルを加える際に操作者の手が届く入り

口ポート。この入り口ポートは次のものと流体に関して接続している：

2. ブラットフォームの中心から半径方向に伸長する直径で約0.02mmから約1mmの断面積を定め、さらに、ブラットフォームの中心に向けて近接して配列された第1の端部の輪郭を定め、さらに入り口ポートと流体に関して接続しており、また、ブラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定める第1のマイクロチャネル。この第1のマイクロチャネルはさらに、次のものと流体に関して接続している：

3. ブラットフォームの表面に第1のマイクロチャネル以上の深さを有し、入り口ポートよりブラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置されている第1の流体チャンバ。ブラットフォームを第1の回転速度で回転させると、入り口ポート中の流体が第1のマイクロチャネルを通して第1の流体チャンバ中に排出される。

このブラットフォームはさらに次のものを具備する：

4. 第2のマイクロチャネルであり、この第2のマイクロチャネルはブラットフォームの中心から半径方向に伸長し、ブラットフォームの中心に向けて近接して配列

されている第1の端部の輪郭およびブラットフォームの中心から見て末端に配列されている第2の端部の輪郭を定めている。第2のマイクロチャネルはマイクロチャネルの第1の端部のところで第1の流体チャンバと流体に関して接続してお

り、第2のマイクロチャネルはマイクロチャネルの第2の端部のところで流体に関して接続している。

5. プラットフォームの表面に第2のマイクロチャネル以上の深さを有し、第1の流体チャンバよりプラットフォームの中心から半径方向にさらに隔たって位置している第2の流体チャンバ。

第2のマイクロチャネルの第2の端部は、非湿潤性である表面を具備する、別法としては、第2のマイクロチャネルの第2の端部は第2の流体リザーバ中に開口部の輪郭を定める。プラットフォームを第1の回転速度で回転させても、排出流体は第2のマイクロチャネルを通して流れることはない。第1の回転速度を上回る第2の回転速度でプラットフォームを回転させると、第1の流体チャンバ中の流体が第2のマイクロチャネルを通して第2の流体チャンバ中に流れる。第2のマイクロチャネルの第2の端部が持つ特性のために、第2の流体チャンバ中への流体の流れは、約0.1から約10  $\mu\text{L}$  の分量を持つ小滴のストリームを含む。その上、これらマイクロ

チャネルおよび流体チャンバのおおのはまた、流体の運動によって排出された空気がプラットフォームの表面に通気されるときに通る空気排出チャネルを具備する。

本発明の実施するとまた、本発明によるマイクロシステムプラットフォーム中の流体を移動させる方法が提供される。本実施態様で、本発明は次のステップを有する方法を提供する：

1. 生物学的サンプルを含むのがもっとも好ましいある量の流体をマイクロシステムプラットフォームの入り口ポートのところから加えるステップであり、このサンプルは約1から約100  $\mu\text{L}$  の容積を含む。好ましい実施態様では、この生物学的サンプルは1滴の血液である。

2. 入り口ポート中の流体を第1の流体チャンバ内に排出するに十分な時間にわたってプラットフォームを第1の回転速度で回転させるステップ。

3. 第1の回転速度を上回る第2の回転速度でプラットフォームを回転させて、排出流体を第2のマイクロチャネルを通して第2の流体チャンバ中に排出する

ステップであり、ここで、第2のマイクロチャネルの第2の端部から第2の流体チャンバ中への流体の流れは、約 $0.1\mu\text{L}$ から約 $10\mu\text{L}$ の容量を有する小滴のストリームを含む。

生物学的サンプルを含む不正確な分量の流体をロータまたはブラットフォームに加えても、正確な容積量の生物学的サンプルが、化学的分析、生物化学的分析、免疫学的分析または他の分析を実行するための反応容器またはロータもしくはブラットフォームの他の構成部品を具備する流体リザーバに送出できることは本発明による遠心ロータおよびマイクロシステムブラットフォームの1つの利点である。例えば1滴の血液などの生物学的流体サンプルを前記の正確な分量だけ、ロータまたはブラットフォームの流量調節用毛細管チャネルの固有の特性として流量調節し、これによって、サンプルを求心力で反応リザーバ中に流量調節することによって引き起こされる変動を避けることができるのは、本発明による遠心ロータおよびマイクロシステムブラットフォームの1つの利点である。操作者が、生物学的サンプルを含む流体の量を正確に測定してロータまたはマイクロシステムブラットフォームに加える必要がなく、このため、熟練していない、消費者を含むエンドユーザでも、医学診断用のまたは本発明によるロータまたはマイクロシステムブラットフォームの実施態様を使用できることは、本発明による遠心ロータおよびマイクロシステムブラットフォームのさらなる利点である。

ロータまたはブラットフォームの流体リザーバに対す

る流体の流入および流出を、生物学的サンプルなどの第1の流体を流体リザーバから排出して代わりにロータまたはブラットフォームの第2のリザーバ中に包含される第2の流体を導入することによって正確に決めることができるのは、本発明による遠心ロータおよびマイクロシステムブラットフォームの1つの利点である。本書に開示するように流体を入れ替え、第2の流体と入れ替えられたら第1の流体サンプルを最大限に回収し、または、第1の流体を最大限に送出したり第2の流体と入れ替えたりすることによって、第1のリザーバの容積をほぼ完全に入れ替えることができることもまた、本発明による遠心ロータおよびマイクロシ



システムプラットフォームの1つの利点である。本発明のこの態様は、試薬を混合する必要のない化学的または生物化学的な連続するステップを実行する場合には利点となる。

ロータまたはプラットフォームに対する流体の流入および流出が、1ストリームの小滴をマイクロチャネルまたは毛細管の端部に加えることによって遂行できるのは、本発明による遠心ロータおよびマイクロシステムプラットフォームのさらなる1つの利点であるが、この場合、流体はそばにある流体チャンバ中へ送出される。このような実施態様は、微粒子が懸濁している溶液からの混合液中の微粒子を遠心力で分離したり凝縮したりする方法で、細胞を含むと利点が生かされる微粒子材料を含む。

混合液を濃縮したり凝縮したりする際には特に利点となる。このような実施態様はまた、チャンバ内で流体を完全に混合する必要がある場合には特に利点となる。

本発明の特定の好ましい実施態様は、ある好ましい実施態様およびクレームに関する以下の詳細な説明を読めば明らかであろう。

#### 図面の説明

図1aは、本発明による回転プラットフォーム上の圧力と位置の関係を示す図であり、図1bは湿潤性表面と非湿潤性表面上での流体の接触角と作用を示す図。

図2aは、断面寸法が異なる毛細管とチャンバの間の寸法と圧力の関係を示す略図であり、図2bは湿潤性表面と非湿潤性表面に対する毛細管接合部の形状を示す図。

図3aおよび図3bは、毛細管からの小滴が形成される形状を示す図。

図4は、本発明による回転プラットフォームのチャンバにおける圧力関係を示す略図。

図5Aおよび図5Bは、式13を参照して説明したような本発明によるディスク上でのチャネルの様態に関するそれぞれグラフおよび略図。

図6Aおよび図6Bは、式20と21を参照して説明したような本発明による

ディスク上でのチャネルの様態

に関するそれぞれグラフおよび略図。

図7Aおよび図7Bは、式20を参照して説明したような本発明によるディスク上でのチャネルの様態に関するそれぞれグラフおよび略図。

図8A、8および8Cならびに図8Dは、式23を参照して説明したような本発明によるディスク上でのチャネルの様態に関するそれぞれグラフおよび略図。

図9は、非湿潤性材料から成るマイクロシステムプラットフォーム内での流体の時間に依存する運動を示す略図。

図10は、懸濁液中の微粒子を濃縮するための小滴の形成形状の略図。

図11A～11Eは、DNA塩基配列決定のために構成された本発明によるディスクの別々の構造層と官能層の略図。

図12は、例2で説明したような流量調節用毛细管を含む本発明によるプラットフォームの略図。

図13は、例3で説明したような層流による流体排出を実施する本発明によるプラットフォームの略図。

図14は、例4で説明したような分光チャンバの略図。

#### 発明の詳細な説明

本発明においては、「サンプル」という用語は、より複雑な混合物の成分として分離されたにせよ検出された

にせよ、さらにまたは前駆種から合成されたものにせよ、目的とするなんらかの化学的または微粒子の種を含む物と理解されたい。

本発明においては、「流体に関して接続される」という用語は、

本発明においては、「求心力で起動された流体をマイクロ操作する装置」という用語は、分析用の遠心分離器およびロータ、マイクロ規模の遠心分離装置、さらにもっとも特定のには国際特許第97/21090号のマイクロシステムプラットフォームおよびディスクを扱う装置を意図するものである。

本発明においては、「毛细管」、「マイクロ毛细管」および「マイクロチャネ

ル」という用語は、互いに交換可能であり、また、適宜湿潤性または非湿潤性の材料から成るものと理解されたい。

本発明においては、「流体チャンバ」という用語は、流体を含む本発明によるロータまたはマイクロシステムプラットフォーム上の定義済みの分量を意味すると理解されたい。

本発明においては、「入り口ポート」という用語は、

ロータまたはプラットフォームに対して流体を加えるための手段を具備する本発明によるロータまたはマイクロシステムプラットフォーム上の定義済み分量を意味すると理解されたい。

本発明においては、「毛細管接合部」という用語は、接合部の横方向寸法的一方または双方が毛細管の対応する寸法より大きい場合の、2つの構成部品から成る接合部を意味すると理解されたい。湿潤性または非湿潤性のシステムにおいては、このような接合部はバルブ制御が発生するところであるが、その理由は、このような接合部においては、毛細管を介しての流体の流れが停止されるからである。非湿潤性または湿潤不可能な接合部においては、チャンバまたはリザーバからの出口は毛細管接合が発生するところである。一般に、毛細管接合部は、湿潤システムにおいて、構成部品の寸法が小さな直径（例えば毛細管の場合）から大きな直径（例えばチャンバ）に変わる場合に形成されるが、これは、構成部品の寸法が大きな直径（例えばチャンバ）から小さな直径（例えば毛細管）に変わるときに毛細管接合部が形成される非湿潤性システムとは対照的である。

本発明においては、「生物学的サンプル」または「生物学的流体サンプル」という用語は、血漿、血清、リンパ液、唾液、涙、脳脊髄流体、尿、汗、植物や野菜の抽

出物、精液、腹水を含むがこれに限られないなんらかの生物学的に派生した分析用のサンプルを意味するものと理解されたい。

本発明においては、「空気排出チャネル」という用語は、プラットフォーム上の構成部品（例えばチャンバとリザーバ）と隣接しており、流体を移動させるこ

とによってプラットフォームとロータの構成部品から空気を排出させる通気口とマイクロチャネルを具備する、プラットフォームの表面のポートを含むものと理解されたい。

本発明においては、「毛細管作用」という用語は、本発明によるロータまたはプラットフォーム上の流体に印加される回転運動や求心力が存在しない場合の流体の流れを意味するものと理解されたい。

本発明においては、「毛細管のマイクロバルブ」という用語は、流体の流れが妨げられているが、通常は本発明によるロータまたはプラットフォームの回転によって作られた求心力によって、流体に対して圧力を印加することによって起動され得る毛細管接合部を具備する毛細管を意味するものと理解されたい。

本発明によるマイクロプラットフォーム（好ましくは、そして以降「ディスク」と総称されるが、本発明にお

いては、「マイクロプラットフォーム」、「マイクロシステムプラットフォーム」および「ディスク」という用語は交換可能と考慮される）は、1つまたは複数のマイクロ合成またはマイクロ分析システムを含むものとして与えられる。一方、このようなマイクロ合成またはマイクロ分析システムは、ディスクが回転すると構成部品同士間で流体が流れることができるように動作可能に相互接続された以下に詳述するような関連の構成部品を組み合わせで具備する。これらの構成部品は以下に説明するように、ディスクと一体に製造したり、ディスクに取り付けられたり、この上に置かれたり、これと接触したり、この中に埋め込まれたりして製造できる。本発明はまた、本発明によるディスクを操作するためのマイクロ操作デバイスを具備するが、この場合、ディスクがデバイス内部で回転して求心力を生じ、これによってディスク上で流体が流れるようにする。したがって、このデバイスは、制御済みの回転速度でディスクを回転させ、ディスクの回転を停止または開始し、さらに本発明に利点として、ディスクの回転方向を変更したりするための手段となる。本書に詳述するように、電気化学手段と制御手段はどちらも、本発明によるデバイスの構成部品として提供される。ユーザインタフェース手段（例えばキーボードやディスプレイ）もまた、国際特許第97/210

90号にさらに説明されているように提供される。

流体（試薬、サンプルおよび他の流体成分）の運動は、ブラットフォームの基準点によって生じる求心加速度によって制御される。特定のマイクロシステムにとって適切な速度と圧力で流体が流れるために必要な求心加速度の大きさは、ブラットフォームの有効半径および、ブラットフォームの回転方向と回転速度を基準としたブラットフォーム上の構造物の位置角度を含むがこれに限られない因子によって決定される。

本発明による毛細管マイクロバルブは、毛細管力を上回る書いて入道流体圧力の使用に基づいている。自身を包含するマイクロチャネル（またはリザーバ、反応チャンバ、検出チャンバなど）の材料を完全にまたは部分的に湿潤させる流体は、狭い断面を持つマイクロチャネルから大きな断面積を持つマイクロチャネルに移動する際に流れに対する抵抗を受けるが、一方、これらの材料を湿潤させない流体は、大きな断面積を持つマイクロチャネル（またはリザーバ、反応チャンバ、検出チャンバなど）から小さな断面積を持つマイクロチャネルへの流れに抵抗する。この毛細管圧力は、2つのマイクロチャネル（またはリザーバ、反応チャンバ、検出チャンバなど、またはこれらの組み合わせ）の寸法、流体の表面張力、およびマイクロチャネルの材料に対する流体の接触角に逆比例して変化する。一般的に、断面形状の詳細は重要ではないが、断面寸法に依存するために、50ミクロ

ン未満の寸法を持つマイクロチャネルはかなりの毛細管圧力を示す。本発明によるマイクロシステムブラットフォームの構成部品の共通部分形状、材料および断面積を変化させることによって、「バルブ」は、流体を流れるようにするために特定の圧力を流体に印加する必要があるような形状となっている。この圧力は、ディスクを回転させることによって本発明によるディスク内に印加される（この圧力はすでに述べたように、回転数の自乗、半径位置および半径方向の流体の範囲によって異なる）。毛細管バルブの断面寸法ならびに、本発明によるマイクロシステムブラットフォームの流体処理構成部品の半径方向に沿った位置および範

曲を変化させることによって、毛細管バルブは、100rpmから数千rpmという回転速度範囲で回転に依存して流体が流れるように形成される。この配慮によって、事前決定された単調に増加する回転速度で複雑で複数ステップの流体プロセスが実行可能となる。

本発明は、本発明によるマイクロシステムプラットフォーム上で、毛細管に対する3つのタイプのマイクロバルブ制御を適用するような様態を提供する。本発明は、マイクロシステムプラットフォームの入り口ポートにより不正確な量の流体サンプルを加えてから正確な分量の流体サンプルを毛細管で流量調節する方法を提供する。本発明によるこれら3つの実施態様は、プラットフォーム

上に流体を加える際に操作者やエンドユーザによる高度な精密さや正確さを必要とすることなく、生物学的流体サンプルなどのサンプルを正確な分量だけ送出することを可能とするものであり、したがって、消費者や他の比較的熟練していないユーザが使用する本発明によるマイクロシステムプラットフォームの実施態様において利点となるものである。本発明はまた、第1のチャンバ内の流体を層流に依存して排出し、このかわりにプラットフォームの第2のチャンバ内の第2の排出流体を導入する方法を提供する。本発明のこれらの実施態様によって、プラットフォームの1つのチャンバ内の流体を別のチャンバからの流体でほぼ完全に置き換え、これによって、2つの流体を混合することが不利点となるような条件下でプラットフォーム上で連続的な化学反応や他の連続的なプロセスを実行するための手段が提供される。本発明はまた、流体がマイクロチャネルを通して流体チャンバ中に滴下式に転送され、これによってマイクロチャネル内の流体が小滴のストリームとなって流体チャンバ内に転送されるような、流体チャンバおよびリザーバとのマイクロチャネル接合部を具備するプラットフォームを提供する。本発明のこれらの実施態様は、求心加速力を受けると、元の懸濁液または混合液におけるよりも高い密度の微粒子を包含する濃縮された小滴を与えることによって、溶液中の微粒子材料の懸濁液または混合液を濃縮する手段を提供する。本発明の利点が生かされる微粒子

材料には例えば細胞がある。

流体の流れを層流とする本発明の実施態様においては、1つの流体を別の流体に置き換えるのにこの2つの流体をあまり混合することなく実行される。レイノルズ数 $R$ が220未満であれば流れは層流となるが、ここでレイノルズ数は次式で計算される。

$$R = \rho u a / \mu$$

ここで、 $\rho$ は流体の密度、 $\mu$ は流体の粘度、 $u$ は流体の平均速度、 $a$ は特徴的な寸法（例えば円形チャネルの断面直径）である。水溶液の場合、断面寸法が1mmのチャンパに対して $\rho$ は1g/cm<sup>3</sup>、 $\mu$ は0.01ダイン・秒/cm、平均流体速度は220cm/秒を上回るはずである。一般的には、平均流体速度は10cm/秒未満であり、このため、本発明によるロータまたはブラットフォームのチャンパ内の流体の流れは層流となる。

#### A・理論

いかなる流体も固体基板および気体との相互作用にによって特徴付けすることができる。これらの相互作用はさらに、界面張力、すなわち、流体と別の物質との界面での単位面積当たりのエネルギーによって特徴付けされる

。界面張力の1つの結果は毛細管作用である（1976年のNew YorkのWiley & SonsのアダムソンによるPhysical Chemistry of Surfacesの第3版を参照）。「湿潤性」の条件下では、液体と固体は相互引力を受ける。このような場合、液体は大きなリザーバから小さなより狭いチューブに流れて、固体/液体界面の面積を最大化する。チューブの開口直径が、固体/液体接触の面積が追加の流れによって減少するに十分なほど大きい場合には、チューブを通っての流れは抑制される。逆に、非湿潤性条件下では、液体は小さな直径のチューブを通っての流れに抵抗する（1985年のマサチューセッツ州リーディングのゲルハルト(Gehard)とロス(Ross)によるFundamentals of Fluid Mechanicsを参照）。流体は、これに圧力を印加することによって非湿潤性チューブ中で流れ始めることができる。流体がチューブ内で狭窄に遭遇すると、毛細管にはさらに大きな圧力を印加する必要がある。流体の流れを操作するために毛細管を使用することに関するこれらの

考慮は以下の検討で詳述する。

固体を包含する流体の物理的な表面形状は流体の作用に影響を及ぼすことが周知である（コロンブス(Columbus)とパーマー(Palmer)による1987年のClinical Chemistry 33の1531ページを参照）。表面形状を適切に設計し材料を適切に選択することによって、液体に十分な圧力が印加された場合にだけ流体が流れ得るような構

造とすることができる。この力をポンピング手段、引力または好ましくはマイクロ製造された構造物の回転によって生じる求心力によって、本書や国際特許出願第W097/21090号に述べるように提供される遠心ロークおよびマイクロシステムプラットフォームに対して供給することができる。

本書に開示する本発明は、次のことを可能とするマイクロバルブ構造物を含む。

- ・ 流体の流れの開始および停止、
- ・ 流体の流れの正確な流量調節、
- ・ 液体の区分化、これによって微粒子は排出される前に凝縮される。

これらのマイクロバルブ構造物の性能に影響する変数には次のものがある。

- ・ 流体のリザーバ、チャネルおよびオリフィスの寸法および形状
- ・ 流体に及ぼされる水圧（求心力を用いる実施態様では、圧力はプラットフォームの半径と回転速度によって決定される。）
- ・ 流体の表面張力と、流体流システムの流体と材料間の界面の界面エネルギー

## B・図示例

### a・毛細管力

一般に、毛細管力は、材料、特に流体材料と特に液体座利用が他の材料（通常は固体）との界面において相互作用が発生した場合の界面張力の効果、すなわちエネルギーによって発生すると考えられる。例えば、液体材料とその気体間の界面における単位面積当たりの界面エネルギーは液体の表面張力（ $\gamma$ ）と呼ばれる。表面張力の1つの現れは、湾曲した液体－気体界面で観察される。このような界面



上では次式で表される圧力低下  $\Delta P$  が存在する：

$$\Delta P = \text{力/面積} = \gamma (1/R_1 + 1/R_2) \quad (1)$$

ここで  $R_1$  と  $R_2$  は界面の曲率の主半径である。これらの半径は、どの点でも表面に正接する球体によって定められる。このような点において表面に正接するうちで最小の半径を有する球体は最初の曲率半径  $R_1$  を有していた。このような点において表面に正接するうちで最大の半径を有する球体は第2の曲率半径  $R_2$  を有していた。

一例として、局所的に球形である液体－気体界面があ

るが、この場合、曲率半径は互いに等しくさらに半径  $r$  の球体に等しく、式1に従って、圧力低下：

$$\Delta P = 2\gamma / r \quad (2)$$

が、界面の液体側から気体側に移ると発生する。これを図1aの断面図に示す。これは物理的にみると、このような界面は気体中に膨張し、曲率半径を増加させ、圧力低下を減少させることを示す。サドル形状の表面（ここで、曲率半径は絶対値は互いに等しいが符号は逆である）は、式1を適用すればわかるように、ならん圧力低下がない。

目的とする別の界面は液体と固体間の界面である。液体－固体界面と液体－気体界面の間のエネルギー差は、液体の表面張力  $\gamma$  および、液体－固体界面、液体－気体界面および固体－気体界面が交わる接線の接触角  $\theta_c$  を含む式で表すことができる。この関係を図1bに示すが、ここで、これら界面同士間の関係は、固体と液体間の非湿潤性（図の左側）と湿潤性（図の右側）の相互作用を表すように図示されている。どちらの場合も液体の挙動は次式で決定される。

$$\gamma_{sv} - \gamma_{vs} = \gamma \cos \theta_c \quad (3)$$

ここで、 $\gamma_{sv}$  は固体－気体界面の単位面積当たりのエネルギー、 $\gamma_{vs}$  は液体－固体界面の単位面積当たりのエネルギーおよび  $\gamma$  は液体－気体界面のエネルギー（液体の表面張力に等しい）である。接触角  $\theta_c$  が90度を越える場合、液体は固体を湿潤させず、固体表面上で「玉になる」。接触角  $\theta_c$  が90度未満の場合、液体

は固体を湿潤させて、固体表面上に広がる。この挙動は図に示されているが、ここで、液体、固体および気体の間に成す接触角は、それぞれのだいたいの接触角に対して誇張して詳細に示されている。

本発明においては、液体—気体界面上での圧力低下を表す式（１）および界面エネルギーの差を示す式（３）を用いて、マイクロバルブ構造物および等高線を含む表面の様態および、流体の流れを促進または抑制するように固体構造物の表面積を変化させることを決定する。これらのパラメータはまた、本書に述べるような流体流量調節用デバイスを提供するためにも用いられる。

a. 別々の断面積を持つ容器の接合部での毛細管

本発明では、接触角は、マイクロバルブ構造物を具備する表面の様態を選択し、同時に、固体構造体の表面積を変化させて流体の流れを促進したり抑制したりすることによって操作される。流体流は能動的（すなわち、圧

力または求心力を加えることによって促進される）であったり受動的（すなわち、上述の原理に従って毛細管力を加えることによってのみ促進されたり抑制されたりする）であったりし得る。これらの原理を明瞭で簡潔に示すために、本書に説明する毛細管のオリフィスおよびチャネルまたはチューブは円形の断面領域を含む。毛細管オリフィスの精密な形状が、本発明によるマイクロバルブによって流体が流されるときに印加圧力に影響することおよび、圧力がこのように影響される原因は、チャネル、チューブまたはオリフィスとリザーバの間の接合部における流体／表面と流体／気体の界面の最小界面エネルギーであることが理解されよう。

本発明によるマイクロバルブ構造体によって起動される流体流の１例を図２に示す。図２aに、より小さな断面積 $A_T$ および周辺長 $P_T$ を持つチューブ（T）によって接続される任意の断面積 $A_R$ および断面周辺長 $P_R$ を有する２つのリザーバ（R）を示すが、この関係のため、 $P_R / A_R < P_T / A_T$ となる。（このチューブは図示目的のものであり；本書における分析と説明は同じ断面積を持つオリフィスに等しく適用可能である。さらに、これらのリザーバは、このオリフィスの寸法がこれらのリザーバどちらのリザーバの寸法より小さいかぎり別のものので

もよい。)ある分量の流体が一方のリザーバ中に導入され、毛細管力の結果リザーバと接続用チューブ間で自

由に区分でき;空気穴は適切に配置して、流体流によって排出された空気を除去するようにしてもよい。液体がチューブ内に導入されるときに受ける毛細管力は圧力で表されるが、その値は次式で表される:

$$P_c = \text{力/面積} = \gamma \{ (-P_R/A_R) \cos \theta_R + (P_T/A_T) \cos \theta_T \} \quad (4)$$

ここで、 $\theta_R$ と $\theta_T$ はそれぞれ、液体とリザーバ表面および液体とチューブ表面が成す接触角である。円形のリザーバとチャネルの場合、接触角によって、リザーバ内でよりチューブ内の方が小さい曲率の絶対値を持つ曲率半径が与えられ、この結果、これら2つの界面間で圧力差が生じ、これによって流体が流れる。

重要な断面積と周辺長は、固体、液体および気体間の接触角のそれである。これらのパラメータはリザーバとチューブの界面の位置の関数であり、この接触角が構造の表面形状に依存する例としては、ファンネル形状のチューブと球形リザーバがある。たいていの断面形状の場合、 $P_i/A_i$ の比率はリザーバまたはチューブの平均の断面直径に逆比例する。これは、より小さな直径のリザーバまたはチューブの容積の方が、式(4)で定義される圧力により大きく寄与することを意味する(例えば

、より小さな平均直径の構成部品は図2ではチューブの方である)。

式(4)はチューブの方向(図2aでは右側)の流体の流れに抵抗するので、より大きな値と反対方向を持つ圧力 $P^*$ をチューブの入り口のところで界面に加える必要があるが、この圧力は図の左側にあるリザーバ内の流体に加えることができる。このような圧力 $P^*$ の大きさは次式で与えられる:

$$P^* = \gamma \{ (P_R/A_R) \cos \theta_R - (P_T/A_T) \cos \theta_T \} \quad (5)$$

この印加された圧力は毛細管力に起因する対抗圧力より大きい場合、流体は左側のリザーバからチューブ中に流入する。非湿潤性流体がオリフィスから出てく

る場合、液体－気体界面がチューブまたはオリフィスのエッジに沿った方向を向いていれば抵抗力は最大となり、したがって、この抵抗力は次の圧力を上回る必要がある。

$$P^* = \gamma \{ (P_R / A_R) \cos \Theta_R + (P_L / A_L) \} \quad (6)$$

(ここで、 $P_R$ と $A_R$ は図中左側のリザーバのことである。) この状態においては、式(5)はマイクロ針部中への流体の流れを指導させるに必要な圧力を示す。式(6)は、右側のリザーバに流すために加える必要がある圧力を示す。

双方の接触角とも90度以上であれば、界面での圧力は負である(すなわち、図2a中で左側を指す)。流体をリザーバからチューブ内に流入させるためには、少なくとも同じ大きさの圧力を流体に対して反対方向(図中右側)に加える必要がある。この圧力が式(6)中で与えられる $P^*$ より大きい場合、流体はさらにチューブから第2の(右側の)リザーバ中に流れる。接触角が90度未満の場合、界面での圧力は正である(すなわち、図2a中右側を指す)。この場合、流体は毛細管作用によってチューブ中に引き込まれ、チューブの端部のところで(すなわち、図2a中右側)第2のより大きいリザーバとのチューブの接合部で界面が形成されるまでチューブを充填する。この界面においては、液体は、左側界面と右側界面とで圧力差(式(1)で与えられる)がない(すなわち、双方の圧力は等しい)ような構造を取る。流体を右側のリザーバ中に流入させるためには、式(5)で与えられる圧力を印加する必要がある。

湿潤性溶液の場合に第2のリザーバ中に流すために必

要とされる圧力は、第2のリザーバに対する円錐形状の(すなわち、顕微鏡ピペットの先端部に類似の)導入口を用いることによって増加させることができる。こうする代わりに、アイダホ州コロンブス(Columbus)で説明されているようにマイクロン寸法のテクスチャを用いたりまたは組み合わせて用いてもよい。円錐形状の導入口の場合、式(6)によって、非湿潤性溶液の場合に上述したように、流れるために必要な圧力が与えられるが、曲率半径は円錐表面の外部半径によって

決定される。

実際に、毛細管からでてくる湿潤性流体は、出口領域を時期尚早に湿潤させる原因となりかねない圧力変動、振動および他の現象の影響をより受けやすい。この理由は、湿潤性流体がチューブの接合部のところに保持され、変動して流体をリザーバ中に駆動するために、流体が接合部に存在する場合よりも小さな毛細管力が印加されるからである。非湿潤性流体はチューブまたはチャネルに至る入口のところに保持され、変動して流体をチューブ中に駆動するために、接合部での毛細管力は同じ値となり、このため、流体界面は、変動の原因がひとたび減退すると、毛細管力によって押し戻される。

流体が流れるために必要な圧力を制御する1つの手段は、出口ポートの周りの同心リングなどの表面材料中のテクスチャという形で提供されるが、このようなテクス

チャによって平滑な表面を基準として表面に沿った流れに対する抵抗が増しており、このため、流体の小滴は、非湿潤性溶液の場合にすでに述べたように90度の角度を成して形成される。この場合、式(6)、(5)および(6)によって流体が流れるに必要な最小圧力が与えられる。

式(4)、(5)および(6)によって、マイクロシステムおよびマイクロブラットフォームの中で流体の流れを制御するためのマイクロバルブを作成するマイクロバルブ原理と構成方法が与えられる。簡潔に言うと、断面積が変化するチャネルを印加圧力と組み合わせて用いることによって、マイクロブラットフォームまたは他のマイクロシステム中のある制御点を通して流体を「バルブ制御」する。このようなマイクロバルブ制御状態の1つの単純な例は、1連のチャンバをチューブまたはチャネルで接続し、これによって、印加圧力を段階的に増加させてそれぞれのチューブ内で流体の流れを始動させるようにする状態である。本発明によるマイクロバルブ中で役に立つ「バルブ制御」オリフィスの形状の比制限的な例を図2bに示す。

#### b. チューブオリフィスでの毛細管力と小滴の生成

本開示された発明の部品の態様は、リザーバまたはチ

ヤンパ同士間のチャネル、チューブまたは単純なオリフィスから流体を1滴ずつ排出する態様である。流体の小滴は、この小滴に（チューブまたはオリフィスから離れる方向に）印加される力が、小滴をチューブに保持する表面張力（同節のアダムソン(Adamson)でより詳細に説明された）より大きい場合に、流体を包含するチューブの端部から離れる。この関係は次式で説明される：

$$F = \rho V a_c = k (2 \pi r \gamma) \quad (7a)$$

または、小滴の容積Vの値を求めるには次式のようにする。

$$V = k (2 \pi r \gamma) / \rho a_c \quad (7b)$$

ここで、 $a_c$ は、自由小滴が印加された力（例えば圧力または引力）のために受ける加速度；Vは、離れた小滴の容量； $\rho$ は液体の密度；rは水滴が「落ちる」元のチューブの近似半径（非湿潤性表面の場合は内部半径、湿潤性表面の場合は外部半径と定義される）；kは、絶対値で0.5～1の範囲内の $\gamma/v^{1/3}$ に関連する形状依存係数である。ここで考慮されている条件に対して適切なkの値は、 $\gamma/v^{1/3}$ の別々の値の関数として表に記載されているkの値の範囲内で自己矛盾なく決定される。これには反副的な方式が必要とされる。k値の最初

の「推測」がなされ、次に、式(7b)を用いてVを計算する。次にこのV値を用いて、前述の表のkの適切な値を調べる。この表に基づいて決定されたk値が最初の推測値と異なる場合、正しい値はそれらの間に存在するはずであり、中間近似法を用い、さらに分析プロセスを繰り返す。このプロセスは、k値が上述のように計算値と一致すると判断されるまで継続される。例えば、あるkの選択値が、上述のように計算値と一致すると判断される。例えば、 $k = 0.75$ という値が選択されると $\gamma/v^{1/3} = 0.1$ という値が導かれるが、このkの表中の値は $k = 0.95$ が適切であることを示している。次に、このkの値は制御され、任意の例に対するkの値が実際的であると判断されるまで、計算が反復的に繰り返される。他の記号は前述の式で述べたような意味と値を有する。小滴をチューブの端部から離れる様子を図3に示す。図3aに、小滴が力（例えば圧力や引力）に影響されて離れる様子を示し；この小滴は、印加された力に応じて分量が十分なものとなったときに離れる様子が示されており；小滴を保持する表面張力が

小滴をチューブの端部から引き離す力に対抗するには不十分である場合に小が離れる様子が示されている。オリフィスの形状によって、任意のチューブ断面積および印加された加速度（圧力）に対して離れた小滴の容積をかなりの程度まで決定されること、および、小滴の形成および必要な圧力の大きさもまた、表面が湿潤性であるか非湿潤性である

かによって異なることが認識される。図3bに、湿潤性と非湿潤性の双方の場合に小滴形成を容易なものとするオリフィス形状が示されている。

c・圧力を液体に引火するための求心加速度の使用方法

力を印加して流体を流すための1つの手段は求心力を印加することであるが、この手段は、国際特許第97/21090号に開示するような遠心ロータ上およびマイクロブラットフォームシステム中では特に重要である。マイクロブラットフォームの形態においては、リザーバおよび接続用チャネルは、回転中心から半径Rの距離だけ隔たったところで、マイクロブラットフォーム、できれば円形形状のディスクの上に配列されている。このような形態を図4に示すが、ここでは、リザーバはディスクの中心から半径距離だけ隔たっていることならびにその半径（L）に沿ったその範囲および1秒当たりの回転速度fに特徴がある。求心加速度に起因する流体の外部半径での圧力は次式で与えられる。

$$P = 4 \pi^2 f^2 \rho L R \quad (8)$$

ここで、 $\rho$ は流体の密度である。リザーバの外部範囲での圧力はリザーバの内部範囲での圧力とは $4 \pi^2 f^2 \rho L R$ だけ異なっていることがわかる。

流体を運動させるための駆動力または流体生成圧力とは、求心加速度に起因する、物体に印加される力である。デバイスは、回転数/秒で与えられる角速度と次式で示す角振動数で回転する：

$$\omega = 2 \pi f \quad (9)$$

求心加速度（すなわち、不均一回転するディスクの中心から半径距離Rだけ隔たったところにある半径に沿って方位付けされる加速度）は：

$$a_c = \omega^2 R \quad (10)$$

このような不均一円形運動している質量は次式で表す求心力を受ける。

$$F_c = m a_c = m \omega^2 R \quad (11)$$

この求心力の方向は内側から半径に沿って回転中心に向かう。質量がこの半径のところに固定して保持されると、回転させるデバイスはこの力を供給するが、これが、以下に説明する液体のカラム内の静的圧力の発生源である。質量が半径方位付けされたチューブの上方にあるトラップドアの頂部に置かれていて、トラップドアが開

かれると、質量の慣性によって、チューブに沿って加速されるが、これが、回転しているディスク上で流体を半径方向外側に駆動するための基礎である。

回転によって流れていない流体中に静的圧力が発生し得る。ここで、内部半径  $R_0$  から伸長する液体のカラムを仮定する。チューブは半径に沿ってまたは半径に対してある角度で傾斜している。位置  $R_0$  での圧力を  $P_0$  と定義するが、これは例えば大気圧である。 $R_0 < R$  であるような位置  $R$  での液体の回転による余分の圧力は、密度  $\rho$  の液体に対する単位面積当たりの求心力を位置  $R_0$  から  $R$  まで次式のように積分することによって求められる。

$$P - P_0 = \int \rho a_c = \rho \omega^2 / 2 \times (R^2 - R_0^2) \quad (12)$$

チューブが充填されて、中心から伸長したら、この圧力は次式のようになる。

$$P - P_0 = (2.834 \times 10^{-4}) \rho f^2 R^2 \quad (13)$$

この単位は平方インチ当たりのポンド値であるが、ここで、 $R$  = 半径位置 (単位: cm)、 $\rho$  = 密度 (単位:

$\text{gm/cm}^3$ )、 $f$  = 回転数 (回転数/秒) である。したがって、圧力 (すなわち流体に印加される求心力の大きさ) は、流体の密度に比例して直接に、回転中心からの半径方向位置の平方および回転数の平方として変化する。

回転ディスク上でチャネル中で運動中の流体の速度を測定するために、流体の運動方程式を解く必要がある。半径  $a$  および円形チャネルを充填する長さ  $d$   $R$  を



持つ流体という因子は次式のように、加速を受ける質量  $dm$  を有する。

$$dm = \pi \rho a^2 dR \quad (14)$$

この流体因子の運動方程式は、力 = (質量) × (加速度) である。この力は、求心力、流体と気体間および流体と固体間の界面エネルギーの差に起因する毛細管力、ならびに液体の粘性および流れの不均一性に起因する散逸力である。毛細管力は無視されるが、 $kl$  は、求心力および／または外部圧力を印加して、湿潤していないチャネル中に流体を駆動する必要があることを理解されたい。これら散逸力の過大評価としては、ニュートン流体の完全展開層流の力 ( $F_L$ ) と不均一流による力 ( $F_0$ ) が次式のように含まれる。

$$F = ma$$

$$F_c + F_L + F_0 = dm a_s \quad (15)$$

$$F_c + F_L + F_0 = (\rho \pi a^2 dR) a_s$$

ここで、 $a_s$  は半径方向に沿った流体質量という因子の加速度であり、次のようになる。

$$F_c = (\rho \pi a^2 dR) \omega^2 R$$

$$F_L = - (8 \mu \pi a^2 dR) u \quad (16)$$

$$F_0 = - (2 \rho \pi a^2 dR) u^2$$

ここで、 $\mu$  は流体の粘度、 $u$  は半径方向の速度である。これら2つの式は、チャネルの入り口／出口または流れている小滴の端部などでの完全展開または完全不展開の層流に対する標準力学的式である。また、半径を基準として角度  $\theta$  で傾斜しているチューブまたはチャネルの場合、 $F_c$  の代わりに  $(F_c) \times \cos \theta$  が用いられることに注意されたい。最終的な式は次のようになる。

$$(\rho \pi a^2 dR) \omega^2 R - (8 \mu \pi dR) u - (2 \rho \pi a^2 u^2 dR) = (\rho \pi a^2 dR) (du/dt) \quad (17)$$

ここで、流体の半径方向加速度は、 $a_R = (du/dt)$  で定義される。これは流体の流れ速度の微分方程式

である。

この式を特定の例に対して解く。自身より長い半径方向チャネル中を移動している長さLを持つ流体の小滴を考える。

この小滴中の流体はすべて同じ速度dRで移動するので、dRは小滴の平均位置によるLとRによって置き換えられ、 $\langle R \rangle = (R + L/2)$ となる。

共通因子を除算すると次式となる。

$$(\omega^2 (R + L/2) / 2) - (8\mu / \rho a^2) u - 2(u^2 / L) = (du / dt) \quad (18)$$

この式は数値的に解く必要がある。比較することによって数値的な解で描いて近似する。これは次のようになる。左側の負の項は完全に正の項を消す。次に、右側を0に設定し、これによって、位置R、 $u_0$ での結果として与えられる「最終速度」の式が次式のように解かれる。

$$(\omega^2 (R + L/2) / 2) - (8\mu / \rho a^2) u_0 - 2(u_0^2 / L) = 0 \quad (19)$$

これは、次式を解とする二次方程式である。

$$u_0 = -(B + \sqrt{B^2 + 4AC}) / 2A \quad (20)$$

ここで、

$$A = L/2$$

$$B = 8\mu / \rho a^2 \quad (21)$$

$$C = (\omega^2 (R + L/2) / 2)$$

従来の装置においては、これらは、 $A = 2/L$ 、 $B = 320\mu / \rho D^2$ 、 $C = (19.74) f^2 (2R + L)$ で、 $u_0$ は流体速度 (cm/秒)、Lは小滴の長さ (cm)、 $\mu$ は粘度 (ポアズ)、 $\rho$ は流体密度 (gm/cm<sup>3</sup>)、Dは2aで、チューブの直径 (cm)、Rは流体の小滴の半径方向位置 (cm) である。すでに述べたように、この式は、管状チャネル内の流体小滴の近似速度、小滴の長さがチャネル長さより短くなるような小滴の容積を与える。この推定値は粘性損失と非粘性損失双方の値をとる。流体小滴の速度は、密度と小滴容積が増すに連

れて増大し、粘度が増すに連れて減少する。この速度は、チャネル直径、回転速度および半径方向位置が増すに連れて増加する。

位置 $R_0$ にある完全チャネルと位置 $R_1$ にある受納リザーバを接続する充填済みチャネル内での流体流れ速度は、式(19)中の $L$ をチャネル長と定義することによって $L = R_1 - R_0$ と計算される。次に、式(21)を次の定義式(21)と共に用いて、充填済みチャンパ内の流れ速度を半径の関数として計算する。

流体流れの速度は速度とチャネル面積の次式に示すような積である。

$$Q = u_0 \pi a^2 = u_0 \pi D^2 / 4 \quad (22)$$

ここで、 $Q$ は流れ(mL/秒)、 $u_0$ は速度(cm/秒)(式20と21から計算される)、 $D$ はチューブ直径(cm)である。

容積 $V$ をリザーバから容器に長さ $L$ のチューブまたはチャネルを通して転送させるに必要な時間は、チューブが充填されている(チューブ中の容積 $V$ の「小滴」の長さがチューブ自身より長い)ような容積 $V$ であるかまたは容積 $V$ によって充填されていないような容積 $V$ であるかによって異なる。次式に示すように、前者の場合、この時間は、流体の容積を流れ速度 $Q$ で除算したものにほぼ等しいが、後者の場合、この計算値にチューブ長対結

果としての小滴長に比を乗算したものにほぼ等しい。

$$Dt = V/Q$$

$$L \leq (4V/\pi D^2) \text{ の場合}$$

$$Dt = (V/Q) \times (4\pi D^2 L/4V)$$

$$L > (4V/\pi D^2) \text{ の場合}$$

$$(式23)$$

ここで、 $Dt$ は、容積 $V$ (mL)の流体が流れ速度 $Q$ (mL/秒)で、長さ $L$ と直径 $D$ (共に単位はcm)を持つチューブを通して充填されたりザーバから容器にまで流れるに必要な時間(秒)と同じである。流れ速度 $Q$ は式(22)に基づいて拡大式(20)と(21)および式(21)に従うパラメータの定義によって計算される。時間 $Dt$ は転送される容積が増すと増加し、流れ速度が増すと

連れて減少する。

圧力や速度などの流体の特性は、すでに述べたように、ディスク半径や回転速度などのディスクの物理的パラメータに関係している。これらの関係を図5から図8に示すが、これらは、室温での水に対する上記の式から誘導されたものであり、 $p = 1 \text{ g m / c m}^3$ ,  $\mu = 0.001$  ポアズである。これらの数値は、回転ディスク上での流体運動のもっとも関連的なパラメータを表している。

。

図5Aに、半径方向位置(R)および回転速度(f)の関数としての30cm長の流体で充填されたチューブ内の静的圧力の、式13から計算された関係を示す。回転ディスク上のチューブの配置を図5Bに示す。0から10,000 psiの圧力が0から10,000 rpmの回転速度でチューブ内で発生できることがわかる。このkの大きさを持つ圧力は従来は、例えば高圧の液体クロマトグラフィ(HPLC)を駆動するのに用いられる。

図6Aに、1mm直径の空の30cm長のチューブ内を移動する容積が1,100および100  $\mu\text{L}$ の水滴の、式20と21から計算した半径方向速度を示す。このチューブは中心からディスクの半径に沿って伸長するように描えられていて、ディスクは100,1000または10,000 rpmで回転する。回転ディスク上のチューブの配置を図6Bに示す。これらの速度を用いて、流体水滴の転送時間を計算してもよい。例えば、1000 rpmで回転しているディスクの中心から2cmのところでは、1  $\mu\text{L}$ の水滴が約20cm/秒で流れる。したがって、1cm長のチューブを流れる時間は約0.05秒であると計算できる。(非半径方向に、回転方向に対して45°に方位付けされているチューブの場合、速度は30%だけ落ちる)

図7Aに、別の直径を持つ5cm長の流体で充填されたチューブ内での流量を示す。このチューブは、図7Bに示すように、おのおのが回転ディスク上に置かれ、2つの半径方向方位付けされたリザーバを接続している。式22に従えば、流量はチューブの波形方向位置(この例では2~30cmまで変化する)、チュ

ープ直径（10ミクロン、100ミクロンまたは1000ミクロン）および回転数（100、1000または10,000）の関数である。（上述のように、非半径方向方位45度を持つチューブの場合、速度は30%だけ落ちる。）図7Aに示す小滴速度は式11から計算され、流量は式12を用いて決められている。

図8A、8および8Cにおいては、1、10および100  $\mu$ Lの小滴を5cm長のチューブを介して転送するに必要な時間をそれぞれ示す。このチューブは、図8Dに示すように、2つの半径方向方位付けされたりザーバを接続する。転送時間は、チューブの半径方向位置（0～30cm）、チューブ直径（10ミクロン、100ミクロンまたは1000ミクロン）および回転数（100、1000、10,000rpm）の関数である。図8A、8および8Cに示す曲線は式23から計算された。

これらの式とグラフを一緒にすると、ディスク上での

流体速度や流量を測定する際に、ディスク半径および回転速度、チャネル長および直径、ならびに粘度や密度などの流体特性の相互関係がわかるこれらの誘導を支える仮定には、ポアズイユの（非乱流性の）流れに起因する粘性損失が含まれるが、さらなる損失は小滴自体の、またチューブの入り口ポートと出口ポートにおける不均一な流れに起因するものである。これらの式とグラフによって、速度と流量の下限が与えられる。回転速度の1から30,000rpmという範囲に対して、流体速度の範囲は1cm/秒未満から1000cm/秒を越える値であり、流体の流量は1pL/秒未満から数10mL/秒である。チャネルの直径とディスク上での位置を組み合わせることによって、さまざまなプロセスに対してミリ秒から数時間さらに数10時間という広範囲にわたる時間スケールにわたって流体を転送できる。

#### C. 本発明の特定の実施例

##### 1. 求心加速と毛細管力を用いて流体を流すデバイス

求心力を用いて、毛細管力によって影響されるシステム内で流体を流すことに関連して、式（5）と（8）は、次式が成り立つ場合に流体が流れることを示している。

$$4\pi^2 f^2 \rho L R > \gamma \left\{ (P_R/A_R) \cos \Theta_R - (P_I/A_I) \cos \Theta_I \right\} \quad (24)$$

すでに述べたように、 $\Theta_I = 1$ の場合、式(24)は式(6)（これはリザーバ中に非湿潤性流体が流入することを述べている）と等価である。

本発明によれば、（いかなる特定のR、L、接触角、断面積および周辺長に対しても）臨界回転数 $f^*$ に到達するまで流れが開始されることはない。この回転数は半径方向位置（回転中心から測定して）が減少するに連れて、またL（すなわち半径方向にあるより小さいリザーバ）が減少するに連れて、さらにまた $A_I$ が減少するに連れて増加する。これらの変数および材料（これが液体との接触角を決定する）を適切に選ぶことによって、流体が流れ始める臨界回転数の範囲が広がる。

式(24)中のパラメータが、分析物(analyte)流体に固有のまたは、遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームの製造に用いられる製造プロセスに起因する変動を受けることが認識されよう。これは、同じデバイスの別々のコピー内を流体が流れる領域にわたって存在するある範囲の回転数 $f^*$ が存在することを暗に示す。本発明に従って製造され、適切に設計された遠心ロ

ータまたはマイクロシステムプラットフォームはこのような変動を内蔵して、再現可能な流体運動を提供する。例えば、遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームの2つのプロセスが回転数 $f_1^*$ と $f_2^*$ で連続的に発生する場合、遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームは、 $f_1^*$ と $f_2^*$ の変動によってこの2つに回転数の間になんら重なりがないように、本発明に従って設計される。 $f_1^*$ が $500 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$ 、であれば $f_2^*$ は $525 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$ ではあり得ないが、この理由は、流体が双方とも流れるか、または一方の流体が、同じ回転速度でロータとプラットフォーム双方の構造物中を流れるからである。したがって、ロータまたはプラットフォームを適切に設計すると、 $500 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$ という $f_1^*$ の値を有するロータまたはプラットフォーム内では $f_2^*$ の値は $700 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$ という値となる。このようにして、本発明による遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームは、6

00rpmで回転させて第1の流体を流したり、ロータもしくはマイクロシステムプラットフォーム内の第1の構成部品構造物を介して流体を流すことが可能であり、さらに、回転数を800rpmまで増加させて、第2の流体を流したり、ロータもしくはマイクロシステムプラットフォーム内の第2の構成部品構造物を介して流体を流すことが可能である。

流体の流れを起動する変動はまた、表面張力や密度；流体とロータまたはプラットフォームの材料とが成す接触角；ロータもしくはプラットフォームの構成部品構造物（例えば、マイクロチャネル、毛細管、リザーバなど）の寸法；などの流体に特性によっても発生し得る。上記の $f^*$ の定義に鑑み、最大の相対変動を有する $f^*$ を含むパラメータであればなんでもあれそれが、 $f^*$ の変動を支配する（すなわち最大の影響を有する）。（相対的変動は、本発明においては、パラメータの平均または指定された値すなわち $\Delta a/a$ に対して正規化された、 $\Delta a$ と呼ばれる。）例えば、マイクロチャネルの断面積の変動は、リザーバの断面積の変動よりも遙かに大きな影響を $f^*$ の変動に対して持つが、これは、一般的にはるかに小さな断面積の小さな変動がより大きな相対的貢献をするからである。

流体の密度による貢献、特に生物学的流体サンプルが、特定の流体流を始動するのに必要な回転数の変動に対する貢献は通常は、標準密度を有する希釈剤（例えば、水または、技術上周知であり約 $1\text{ g/cm}^3$ という密度を有する緩衝サリンなどの単に緩衝された溶液）を加えることによって最小化される。流体の密度の、 $f^*$ の変動に対する貢献度はたった数%である。

生物学的流体の表面張力変動は小さいが、その理由は

、これらの流体は主として、かなりの貢献度を持つ他の成分を包含する水から成るが、例えば、血液は、細胞、血小板さらに血清タンパク質、糖および他の代謝物などの微粒子を含む。これらの成分は、ロータまたはマイクロシステムプラットフォーム上の流体表面に対して優先的に吸収されることによって表面張力に影響する。液体中のバルク濃度は表面を飽和させるに必要な濃度より遙かに大きいので、これらのバルク濃度の変動は、表面に吸収される分量、すなわち表面張力

には影響しない。表面張力の典型的な変動はほぼ1～2%台の値である。

これと同じ理由によって、接触角の変動は、 $f$  \* 値の変動には小さな貢献度しか持たないことが認識されよう。その上、流体、特に複雑な生物学的サンプル中の成分の、ロータまたはマイクロシステムプラットフォーム上で流体が流れる際の新たに提示された表面に対する吸収は、追加的な設計考慮を提示するものと理解されよう。例えば、血液がプラスチック製の毛細管中に導入されると、血液プロテインは1～20分にわたってプラスチック製表面に対して吸収される（パーゼル、S.Kargerでの1979年のAdvances in Cardiovascular Physicsの第3巻（ギスタらによる版）を参照）。この吸収は表面の湿潤性および接触角に影響する。

製造された遠心ロータまたはマイクロシステムブラッ

トフォームの寸法の変動は、前記ロータおよびプラットフォームの毛細管およびマイクロチャネルに対して主として貢献することが理解されよう。従来の射出成型物の製造公差は慣例的に約±13ミクロンに保持されてきたが、非常に精密な射出成型物ではこの変動が約±7ミクロンに減少している。直径で約100ミクロン未満の毛細管を必要とする応用分野に対しては、さらに大きな製造公差を持つ製造方法が好ましいが、そのため、相対的公差は小さいものである。例えば、射出成型用のモールドを製造するための精密なダイヤモンド圧摩では、公差は約±1ミクロンであり、この公差は、射出／圧縮機械または圧印機械中のモールドなどを用いて容易に維持可能である。同様に、LIGAなどの深いリソグラフィを用いて、構成部品寸法が数百ミクロン台(100s of  $\mu$ ms)で公差が約±1ミクロンのモールドマスターを作成してもよい。次に、モールドを当業者に周知の方法で転送させることによって作成する。従来のフォトリソグラフィを用いて、10ミクロン台( $\mu$ ms)で公差が±0.1ミクロンのさらに小さい構造物を製造してもよい。マイクロ圧摩と呼ばれる新しい技術では、寸法が数10ミクロン台の顕微鏡的ツールを用いて、パターンを±0.1ミクロンという公差でプラスチック製基板中に圧摩するが、このパターンは次にモールド挿入物に転送される。当業者に周知のこれらの方法および他の方法を用いて、本発明によるロータおよびマイ



# タロシステムプラットフォーム

ムを製造できるが、これによってロータやプラットフォームの構成部品の変動が最小化されて、ロータやプラットフォームの性能がより均一なものとなる。

接触角の変動は、生物学的流体、表面またはその双方を処理することによって制御可能である（1989年のドルトレヒトでのKluwer Academic Publisherのポリマーについてのベンベヌッチ(Benvenutti)とデルマソ(DeMaso)による、The *ir Properties and Blood Compatibility*を参照）。例えば、表面を血清アルブミンの溶液で事前温置して、均質プロテイン溶液で表面を「事前ブロック」し、これによって血液サンプルからの血清の吸収を防止する（アイダホ州のベンベヌッチとデルマソを参照）。したがって、これらのプロテインが表面上に存在することによって、表面が、血液などの複雑でプロテインを包含する溶液と接触しているときの接触角が安定化する。こうする代わりに、流体処理を、生物学的流体構成要素の吸収よりも優先して表面に結合する構成要素を加えることによって実行してもよい。さらなる変性には、表面のヘパリン化(heparinization)、すなわちヘパリンを、例えば血液中の生物学的流体にヘパリンを加えるプロセスが含まれるが、これによって、凝結を防止する。ヘパリンの追加はもちろん、例えば血液成分の分離を指向する本発明によるロータおよびマイクロシステムプラットフォームを用いる方法の実施態様に必要とされる

ものである。

接触角の変動に影響する別の考慮は、顕微鏡レベルの表面「粗さ」の変動に起因する表面の不均一正である。これらの変動によって、接触角が変化する範囲にわたる接触角のヒステリシスが発生する。ヒステリシスの貢献度はかなりのものであるが、その理由は、この範囲内での最大接触角によって、毛細管構造物を介して流体が流れる際の圧力（したがって回転速度）が決まるからである。この範囲は製造プロセスを特徴付けるものであるが、 $\cos \theta$ の変動に約1～2%以上貢献することはない。

f \*の変動の主たる発生源は最大の変動を持つ発生源である。接触角のおよび

表面張力の変動は1～2%台である。毛細管の断面寸法の変動が1～2%を越える場合、回転数は寸法が変動することによって変動し、それは次式によって関係付けられる。

$$\Delta f^* / f^* = (\Delta a / a)^{1/2}$$

本発明によるマイクロシステムプラットフォームおよびロータの構築において、流体に対して非浸透性のリッドまたはカバーを第1のプラットフォーム表面を覆う必要があるが、この理由は、流体は毛細管接合部に閉じこ

めて、流体流を制御するに際して求心力および毛細管力が役に立つようにする必要があるのである。このようなリッドや表面被覆を本発明によるプラットフォームやロータの表面に位置付け可能とする方法には、画面印刷可能紫外線効果利用方法、圧力感知式シーリング方法、または熱硬化接着剤もしくはエポキシなどがある。また、従来のフォトリソグラフィを用いてリッド材料に対して溶液からとったこのような接着剤をスピンコーティングしたり、事故接着性薄膜や熱シーリング可能薄膜、さらに超音波溶接も役に立つ。このようなリッド溶接方法によって必要とされる寸法公差は最小で約±2.5ミクロンであると予測されるが、一方、これらの方法のあるものは本発明の利点を生かしてさらに良好な公差を提示する。

非制限的な例においては、容積100μLの水を連続的に回転ディスクの中心近傍のリザーバからディスクのエッジに向けて移動させる。部品はすべて100度(90度を上回るので、水に対して非湿潤性である)という接触角を有する単一の材料から製造される。水の表面張力は、 $\gamma = 72$ ダイン/cm<sup>2</sup>であり、密度は $\rho = 1$ g/cm<sup>3</sup>である。幅がWで厚さがTの矩形のリザーバおよびチューブはディスクの半径方向に沿って配置されている。以下の表にリストアップされている寸法を有するリザーバは半径方向位置Rのところに置かれており、次の

の臨界回転数を有する：

表 1

R (cm)	Wr (cm)	Tr ( $\mu$ m)	Wi ( $\mu$ m)	Tt ( $\mu$ m)	f (rpm)
2	1	0.1	150	150	929
3.5	1.5	0.1	110	110	1006
5	2	0.1	80	80	1142

ここで、水はおのおののリザーバからそれを次のリザーバに接続しているチューブ中に任意の回転数で流入する。条件としては、 $P_R = 2.2 \text{ cm}$ 、 $A_R = 0.1 \text{ cm}^2$ 、 $T_T = 0.06 \text{ cm}$ および $A_T = 2.25 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ ； $P_R = 3.2 \text{ cm}$ 、 $A_R = 0.15 \text{ cm}^2$ 、 $T_T = 0.044 \text{ cm}$ および $A_T = 1.21 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ ；さらに、 $P_R = 0.5 \text{ cm}$ 、 $A_R = 0.5 \text{ cm}^2$ 、 $T_T = 0.032 \text{ cm}$ および $A_T = 0.64 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$ の場合である。

図9に、この流体運動のシーケンスを示す。この例では、流体は回転中心にもっとも近い台1のリザーバ中に置かれる。式(6)を用いて、流体が台1のリザーバから台1のチューブを通して929 rpm以上で1006 rpm未満の回転数において流れる。ディスクを929

rpmから1005 rpmで回転させることによって、流体は第1のリザーバから第1のチューブまたはチャネルに流入し、次に、第2のリザーバ中に注がれるが、この理由は、第1のチューブと第2のリザーバ間の界面を通過するのに必要な圧力は、ディスクが929 rpm以上で1006 rpm未満の値まで加速される場合にディスク上でその点で発生する圧力を下回るからである。この説明はまた、上記の式に関連して理解されるが、式(5)で表されるディスク上のこの位置でしかもこの回転速度での圧力が式(5)で表される毛細管力に起因する圧力を下回るときに流体は流れる。しかしながら、第2のリザーバ中に流入すると、毛細管力は流体を流すのを手逸するが、この理由は、第2のリザーバと第2のチューブ間の界面を通過するのに必要とされる圧力が、ディスクが929 rpm以上で1006 rpm未満の値まで加速されているときのディスク上のその点で発生す

る圧力を上回るからである。回転速度を1006rpmに上昇させることによって、流体は第1のリザーバから第2のチューブまたはチャンネル中に流れ始め、次に、第3のリザーバに注がれるが、この理由は、第2のチューブと第3のリザーバ間の界面を通過するに必要とされる圧力が、1006rpmまで加速されたばあいのその点で発生した圧力を下回るからである。しかしながら、第3のリザーバに流入すると、毛細管力は再度流体流を停止しするが、この理由は、第3のリザーバと第3のチューブ間の

界面を通過するに必要とされる圧力が、ディスクが1006rpmまで加速された場合のディスク上のその点で発生した圧力を上回るからである。回転速度を1142rpmまで上昇させることによって、流体は第3のリザーバから第3のチューブまたはチャンネルに流入し、次に第4の最後のリザーバに注がれる。

チューブ／チャンネルのアーキテクチャおよび回転速度の範囲は、より疎水性である表面の場合は大幅に増加する。この原理はマイクロブラッドフォームディスクのために図9のように図示され、接触角 $110^\circ$ を有する材料を含む。

表 11

R (cm)	W r (cm)	T r (cm)	W t ( $\mu$ m)	T t ( $\mu$ m)	f (rpm)
2	1	0.1	250	250	707
3.5	1.5	0.1	150	159	854
5	2	0.1	100	100	1015

ここで、水はおのおののリザーバからそれを次のリザーバに接続しているチューブに任意の回転数で流入する。

他の非制限的な例には次のものがある。

1. 90度未満の接触角を有する単一の材料から製造されるマイクロブラッドフォームおよび他のマイクロシステム。式(5)と(7)中の圧力が三角関数に依存するために、圧力の符号は変化するが、これは、デバイスの表面が流体に

対して優先的に湿潤性であるという事実を示している。その結果、流体は毛細管作用によって大きいリザーバからより小さい断面積のチューブ中に引き込まれる。流体が第2のリザーバに流入した結果、湿潤した表面の面積が減少すると、毛細管力はさらなる流れに対抗するように作用し、これによって、上記のバルブに類似した毛細管作用バルブが形成される。次に、圧力

を印加してさらなる流れを始動する必要がある。リザーバおよびチューブの形状（例えばチャネルの鋭角的な出口先端部）を用いて、流体が第2のリザーバに流入するための正の圧力に対する必要性を確保する。したがって、構成部品の形状を配置し、さらに材料および接触角を選択することによって、接続チャネルを介してリザーバと反応チャンバ間で選択的に差動的に流体の流れることが可能となる。

2. 接触角が90度未満の材料および接触角が90度を越える他の材料を含む遠心ロータ、マイクロプラットフォームおよびマイクロシステムも製造される。例えば、水溶液を用いると、流体リザーバは親水性（接触角<90度）となるが、一方、接触角が90度を越える（したがって、正の圧力を印加して、流体をリザーバからチャネル中に移動させる必要がある）材料から製造される。

3. 可変の断面積および／または流体流の方向（例えば、マイクロプラットフォームディスクシステム内で半径方向）の周辺長を有するリザーバおよびチャネルもまた本発明によるある実施態様中で提供される。流体が流れるに連れて、固体-液体接触の位置もまた移動し、断面積が変化するに連れて、式（1）で定義される圧力もまた変化し、これによって毛細管力の全体の値が変化する

る。このような設計の1つの利点は、チャネル中を流れる流体の流量をより精密に制御することができることである。例えば、チャネルをプラットフォーム上に配置し、これによって、流体の流れに対抗する力がプラットフォームの中心からの距離に応じて増加し、このため、流体がシステム中を流れるに連れてこのような力を上回るために回転速度を増加させる必要がある。

4. 比較的大規模（すなわちミクロン台の寸法）の欠陥がチューブまたはリザ

ーバの内部に発生して流体の流れに対して方向性を付与しこのため、流速を制限したり、別様に流れを妨げる（1987年のClinican Chemistry33の1531ページのコロンブスとパーマー(Columbus and Palmer)を参照）。

b・流体を流量調節するために求心加速と毛細管力を用いるデバイス

本発明は、流体のアリコートを取りザーバまたは他の流体チャンバもしくはチャネルから発生させる方法を提供する。このようなアリコートは求心加速ともう差一環作用を組み合わせるで与えられるが、リザーバおよびチャネルの端部の形状に依存する。アリコートが提供される方法を次の例で示す。圧力が流体に印加されて、リザーバに至る開口部のところまたはチャネルの端部のところで

、上記の式(6)で示すように、小滴が形成され始める。次に、任意の圧力で形成された小滴の容積は次式(7)と(8)を用いて計算される。

$$\rho V a_c = \rho V \omega^2 R = k (2 \pi r \gamma) \quad (25)$$

$$V = (k r \gamma) / (2 \pi \rho f^2 R)$$

直径200ミクロン(半径100ミクロンに依っている)のチューブまたはチャネルの場合、 $1 \mu L$ の容積を持つ小滴が、5g(定数 $k=1$ という値であるからである)という加速度を受けると離れる。この加速度の値は、回転中心から2cmのところに位置するリザーバまたチャネルの場合は470rpmで回転させることによって達成される。ある有限の速度(流体システムの形状によって決まる速度)、接触角(マイクロシステムの製造材料によって決まる)および流体の密度で小滴は形成されるので、回転速度は、1つの小滴を送出するに十分な時間にわたって臨界回転数になるように制御することができ、この後で回転速度が減少する。

流体システムの形状によって決まる有限の速度、接触角、表面張力、流体密度およびディスクの回転による圧力で小滴は形成される。小滴形成とこれらのパラメータ間の関係を決定することができる(アイダホ州、アダムソン(Adamson)を参照)。

c・求心加速および毛細管力を用いて濃縮小滴を生成して送出するデバイス

本発明はまた、リザーバまたは他の流体チャンバもしくはチャネルから流体のアリコートを生成する手段を提供するが、この場合、小滴は流体に包含される微粒子の濃度を有する。本発明のこの態様を、非湿潤性材料から作られた単純な分画アリコート分配システムの場合に付いて図10に示す。流体および微粒子（例えば細胞など）を包含する溶液が円錐形リザーバ中に導入され、この円錐形リザーバは鋭角的な「先端部」または流体流方向にある一方の端部のところにある狭窄部を通してより大きなチャンバ中に流入して空になるが、この先端部はこの円錐形リザーバと比較して小さな直径を有している。流体を小滴としてオリフィスを通して移動するに必要な臨界回転数未満の回転数で回転すると、濃度は円錐形リザーバの端部、すなわち鋭角的な先端部での微粒子の濃度となる。（これは、顕微鏡規模で実行される従来の遠心運動に類似している。）次に、ある濃度の微粒子を包含する小滴が、小滴を生成するに重文な時間にわたって臨界回転数まで回転数を増加させることによって生成される。この生成された小滴は式(10)で与えられる容積を有し、元の流体中でと小滴の生成後の双方の場合におけるこの小滴の容積と微粒子の濃度から、小

滴中の微粒子の濃度が決定される。こうする代わりに、参照して個々に組み込まれる国際特許出願WO 97/21090号に述べるような、分光手段アドの手段を用いて濃度を測定してもよい。

リザーバ内の非湿潤性流体レベルに対して円錐形リザーバを用いる（液体-気体界面と液体-固体界面の面積比率が減少するからである）1つの利点。その結果、小滴を生成するに必要な圧力の大きさ（および臨界回転数）は小滴が生成されるに連れて増加する。これによって、回転速度を増加させることなく、たった1つの小滴が生成されることを保証する。

流体の表面張力は微粒子の濃度によって変化するが、その極端な例は洗剤や溶液中の界面活性剤の存在であることが認識されよう。洗剤や界面活性剤は、非常に希釈された分量だけ存在すると、表面張力を再現可能な値にまで減少させ、デバイスの動作にとって深刻な障害とはならない。微粒子は束一性効果によって表面張力に影響を与え（これによって、微粒子の濃度が増加するに連れて表面張力

を減少させる)。この特徴はを用いて、微粒子（例えば細胞など）が通路の出口オリフィスとところで凝縮されたり濃縮されたりするような環境下で小滴の形成を増加させるが、バルク流体流のしきい値未満の速度で回転すると、小滴を生成するに十分な微粒子を含

む凝縮された溶液に対する圧力が発生する。

上記の理論的考察および数式は理想値からの予測される変位によって変位するが、このような変位は、過度の実験をすることなく、通常レベルの熟練を持つ作業者の熟練の範囲内に収まる。理想値からの予測される変位の1例は、上記の理論的な説明における流体流に対する引力の影響を無視する結果生じるものである。一方、引力の効果はマイクロ構造物の形状によって異なり、回転軸上では通常は縦方向であり、引力は流体流に対して直角であり、通常の流体密度と粘性に対するその影響は無視できると予測される（例えば水溶液を用いる）。接触角は溶液の成分（例えばプロテインなど）の吸収によって影響されるが、リザーバおよびチューブ（またはチャネル）内に顕微鏡的な凹凸が生成されると、接触角のこのような変動を実質的に重要でないものとするのが周知である（同節のコロンブスとパーマー(Columbus and Palmer)を参照）。オリフィス形状、流体密度および他の変数もまた、流体流の特定の力学に影響を与える。また、シレーション(silation)とプラズマ処理などの方法を用いて表面を処理して、溶液成分の吸収を防止することができる。

本発明による流れ狭窄デバイスでは、バルブを物理的に「閉じる」必要がないので、蒸発、結露、および本発

明によってバルブ制御された液体中でのエアゾルの生成という問題を考慮する必要がある。蒸発は、本発明によるバルブを用いて制御される流体流の液体を含むデバイスを長期間にわたって保存する際には関心事である。結露問題も同様に、温度が変化したりすると結露する水や他の流体が吸収されたことが原因で過早に湿潤することが許されない乾燥試薬を含む保存されたデバイスの場合にも発生する。これら2つの潜在的な問題のいずれも、水蒸気やエアロゾルに対する効果



的なバリヤとなる本発明によるマイクロバルブを具備するデバイスの毛細管内に（酸化）ポリ（エチレン）またはグリセリンの薄膜を置くことによって提示され得る。このようなバリヤはまた利点となるが、その理由は、バルク流体流によってバリヤが溶解し、このようなバリヤの使用量は十分少ないので、それが分析用流体中に存在しても（例えば0.1から1.0マイクロリットル）取るに足りない。

エアロゾルの生成は、鋭角な曲線（例えば唐臼チューブなど）や他の湾曲した蛇紋岩意匠を有するチャネルを用いて現象させることができる。

また、ある種のプラスチックなどの表面材料と接触している液体があるため、流体が材料中に拡散することによって材料が膨張することがある。これは、水などの特定の流体によって湿潤するプラスチックでは特に深刻で

ある。このような膨張によって、本発明による断面積が変化しかねない。膨張は、例えば酸化シリコンやポリマーの波状プラスチックなどで表面をコーティングすることによって現象させることができる。膨張はまた、このようなシステムの設計では予測されることであり、製品の貯蔵寿命が周知であると仮定すると、製品の寿命に対する膨張の影響の程度を適切に予測でき、したがって、膨張の影響を最小化するようにマイクロシステムの形状と構成を設計することが可能である。

### 例 1

化学的分析、合成および応用のためのマイクロブラッドフォームディスクの製造

本発明によるマイクロブラッドフォームディスクは、とりわけテフロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、メチルメタクリレートおよびポリカーボネートなどのサーモプラスチックから製造されるが、これはこれらが鋳造、打ち抜き加工および圧摩しやすいためである。このかわりに、ディスクをシリカ、ガラス、石英または不活性金属で製造してもよい。流体処理システムは、サーモプラスチック製の基板上に階段状にこれらの材料湯の内の1つ以上を連続的に置くことによって製造される。図11Aから11Eは、DNA塩基配列決定を実行するディ

スキの略図である。本発明によるディスクは、従来のコンパクトディスク（CD）のように光学的ビットを有する射出成型された光学的に透明なベース層を持つように製造される。ディスクは円形のポリカーボネートディスクであり、直径が120mmで厚さが1.00mmである。光学的ビットは、応用分野およびドライバ構成に特有の機器制御プログラミング、ユーザインタフェース情報、グラフィックスおよび音声をエンコーディングするための手段となる。ドライバ構成は、マイクロ操作デバイスがハンドヘルド、ペンチトップまたは床置きモデルであるか否かによって、また、外部通信および他のハードウェア構成の特性の詳細によっても異なる。次に、この層は反射性表面を持つように置かれ、外部検出装置、具体的には光学検出装置の適切な窓がディスク上に透明なまま残るようにする。厚さが変動するポリカーボネート製の他の層は、バルブおよび他の制御素子のためのディスク上の予備を含め、チャネル、リザーバ、反応チャンバおよび他の構造物という形態でディスク上に置かれる。これらの層は事前製造可能であり、所与の応用分野に適するような適切な形状でカッティングされディスク上に組み立てられる。ポリカーボネート以外の材料を含む層もまた、ディスク中に組み込むことができる。ディスク上のこれら層の組成は、特定の応用分野とディスクと共に用いられ得る試薬との化学的融和性の要件によって大幅に異なる。電気層は、電気泳動応用物および電気制御

バルブなどの電気回路を必要とするディスク中に組み込むことができる。選択加熱領域やフレキシブル論理構造物を形成し得る集積回路、レーザーダイオード、光ダイオードおよび抵抗性ネットワークなどの制御デバイスは、ディスク上にモジュールとして直接に製造して、適切に配線された窪み中に組み込むことが可能である。乾燥貯蔵可能な試薬は、インクジェット式印刷ヘッドに類似の手段を用いてリザーバ中にスプレーすることによって適当な開口チャンバ中に導入して、次に、ディスク上で乾燥させることが可能である。次に、アクセスポートおよび排気口、ポートまたはシャフトを具備する頂部層が施される。次に、液体試薬を適切にリザーバ中に注入し、この後でプラスチック薄膜を含む保護被覆層を施す。

例 2

## 流体流量調節用マイクロシステムプラットフォーム

マイクロシステムプラットフォームが、例1で説明したように、プラットフォームに施されるあらゆる流体にたいして90度未満の接触角を有する成分から製造されるが、これらの成分は、決まった分量だけ流体チャンバに流量調節された流体を送出するようにプラットフォーム上に配列される。このプラットフォームの線図を図12に示す。

プラットフォーム表面に、約0.25mmから約1mmの深さおよび約0.2cmから約2cmの横方向寸法を有する入り口ポートAが、約0.02mmから約0.75mmの断面直径と入り口ポートAから見て丸められている近接端部を有する流量調節用毛細管Bと流体に関して接続されているプラットフォーム上に構築される。この入り口ポートはまた、約0.02mmから約0.75mmの断面直径と入り口ポートAから見て丸められている近接端部を有するオーバーフロー用毛細管Cと流体に関して接続するように構築される。オーバーフロー用毛細管は、プラットフォーム表面にオーバーフロー用毛細管Cの深さより大きく、約0.02mmから約1mmの範囲の深さを有するオーバーフロー用チャンバDと流体に関して接続している。流量調節用毛細管Bは、プラットフォーム表面に、流量調節用毛細管Bの深さより大きく約0.02mmから約1mmの範囲の深さを有する流体チャンバEと流体に関して接続されている。オーバーフロー用チャンバと流体チャンバはそれぞれのもまた、約0.02mmから約1mmの寸法を有し、プラットフォーム上での流体運動によって排出された空気を排気させる、Fなどの空気ポートまたは空気チャネルと接続されている。毛細管接合部が空気チャネル内に存在して、流体が空気チャネル内に流入しないようにしている。

入り口ポートAは回転中心から1cmから2cm離れたプラットフォーム上の位置に置かれている。流量調節用毛細管Bは約0.5cmから約1cmだけ入り口ポートAから伸長している。オーバーフロー用毛細管Cの長さの範囲は、流量調節用毛細管Bの長さの範囲より少なくとも約20%大きい。流体チャンバE

の位置は、回転中心から約0.5 cmから約10 cmだけ離れており、オーバーフロー用チャンバでヤシがって、回転軸から約1.5 cmから約11.5 cmだけ離れている。

このプラットフォームを使用して、精密な量(1~150  $\mu$ L)の流体を入口ポートAに加える。空気排出チャンネルを具備するプラットフォームの実施態様では、流体は空気チャンネルF中にウィック(wick)する。毛細管接合部Gが空気チャンネルF内に存在することによって、流体が空気チャンネル中に流入しないようになっている。流体はまた、流量調節用毛細管Bおよびオーバーフロー用毛細管C中にウィック(wick)する。流体は、流体自身が流量調節用毛細管Bと流体チャンバEおよびオーバーフロー用毛細管Cとオーバーフロー用チャンバDとの間の接合部にある毛細管接合部に到達するまで、回転速度ゼロで流量調節用毛細管Bとオーバーフロー用毛細管Cを通して流れる。流量調節用毛細管Bは、流体チャンバEのこの毛細管接合部と入口ポートAの間で約1~150  $\mu$ Lの精密な流体の量を定めるように構築されているが、

これは、少なくとも入口ポートAに使用者が位置させた流体の量となるように設計されている。

使用者がサンプルを搭載し流量調節用毛細管Bおよびオーバーフロー用毛細管Cを回転速度ゼロで充填すると、プラットフォームは、10から500 rpmという第1の回転速度で回転するが、この回転速度の正確な値はプラットフォーム上の構成部品の位置によって異なる。例えば、0.6 mmの深さを有する入口ポートA、断面寸法が0.5 mm x 0.5 mmで回転中心からの長さが2.2から3.8 cmの流量調節用毛細管B、断面寸法が0.5 mm x 0.5 mmで回転中心空の長さが5.4 cmのオーバーフロー用毛細管Cの場合、この第1の回転速度は、水またはミルクでは128 rpmと等しい。

回転中心からの距離が流量調節用毛細管よりオーバーフロー用毛細管Cの端部の方が大きいので、流体はオーバーフロー用毛細管Cを通してオーバーフロー用チャンバに流入する。プラットフォームは、余分の流体が、流量調節用毛細管Bに包含されている流体を別としてすべて入口ポートAからなくなってオーバーフローチ

チャンバD中に流入するまで回転する。

第1の回転速度より大きい通常は100から2000rpmの範囲の第2の回転速度では、流量調節用毛細管

Bに包含されている精密な量の流体が流体チャンバE中へ送出される。例えば、深さ0.6mmの入り口ポートA、断面寸法が0.5mm×0.5mmで長さが回転中心から2.2から3.8cmの流量調節用毛細管B、および断面寸法が0.5mm×0.5mmで回転中心からの長さが5.4cmのオーバーフロー用毛細管Cの場合、この第2の回転速度は水やミルクに対しては400rpmに等しい。

### 例3

流体排出用マイクロシステムプラットフォーム

接触角が90度を超える或いは未満である、また、第2の流体チャンバに宝飯岩されている排出流体を用いて第1の流体チャンバから第3の流体チャンバに流体が排出されるように構成部品がプラットフォーム上に配列されるようなマイクロシステムプラットフォームが例1に説明したように構築される。

3つの流体チャンバA、BおよびCは図13に示すようにプラットフォーム上に配列されている。これらのチャンバはおのおのが、プラットフォーム表面に約0.25mmから約1mmの深さと約0.2cmから約2cmの横方向寸法を持っている。液体チャンバBから出てい

る毛細管Dは、約0.02mmから約0.75mmの断面直径を有する。毛細管接合部Eは毛細管Dと流体に関して接続され、毛細管Dと少なくとも等しい深さとこれより大きい幅を有する。断面寸法が約0.02mmから約0.75mmの流体チャンバFは、毛細管接合部Eおよび流体チャンバAと流体に関して接続されている。毛細管Gは流体チャンバAとCの双方と流体に関して接続されていて、約0.02mmから約0.75mmの断面寸法を有する。プラットフォーム上にはまた、空気ポートおよびチャネルHとKがあるが、これはオプションとして毛細管接合部Iを具備して、流体が空気チャネルを通して流れないようにしてい

る。

この構成部品の集合体は回転中心から約1 cmから約20 cmのところでプラットフォーム上に置かれている。これらの構成部品の配置では、流体チャンバAは、流体チャンバBを基準として回転中心からさらに隔たって置かれている。毛細管Gは、流体が、流体チャンバAの内側はにより回転中心にさらに近接した点で毛細管を通して流れるように、1つの通路を具備している。流体チャンバCは、回転中心からチャンバAの半径と同じ長さ以上だけ離れたところに置いてよい。

流体チャンバBは、通常は使用されるプラットフォームの製造時または準備中に、排出流体で満たされる。流

体チャンバAは通常は、例2に示すようにまたは別様に流量調節用毛細管を用いてまたは直接に導入された流体サンプルを包含するが、本発明によるプラットフォームの構成部品のこのような組み合わせは、組み合わせ技術に関する当業者の熟練の範囲に含まれる。流体チャンバB中の排出流体の量は通常は、流体チャンバA中のサンプル流体より多い。約50から3000 rpmの範囲の回転速度F1でプラットフォームを回転させると、排出流体は毛細管D、毛細管接合部E、流れチャネルFを通して流体チャンバAに流入する。プラットフォームの構成部品の寸法のゆえに、流体の流れは層流となる。排出流体が流体チャンバAに流入すると、それに反応して、チャンバA中の同じサンプル流体が毛細管Gを通して流体チャンバCに流入する。

毛細管Gの形状によって、流体チャンバAは、サンプル流体が流体チャンバC中に排出されている間全般にわたって充填されたまま保持されるようになっていく。流体の流れは、チャンバA内の流体がすべて排出流体と入れ替えられるまでプラットフォームの回転に連れて進継続され、サンプル流体は流体チャンバC中に分配される。層流であるため、サンプル流体と排出流体の混合はほとんど発生しない。

#### 例 4

分光測定を実行するために回転マイクロプラットフォーム中で一体形ミラーを用いて光路長を増加させる方法 遠心ロータまたはマイクロシステムプラットフォームで分光測定をする際に、このようなマイクロシステムプラットフォーム全体にわたってまたはマイクロ分析ロータ中で比較的短い光路に関する制限を受ける。どんな波長においても溶液によって吸収される光線の両は、吸収層の深さ（すなわち、分光光路長）および吸収分子の濃度に正比例する（ランバートービヤの法則）が、吸収分子のある範囲にわたる溶液濃度での分光測定は、吸収溶液を通過する光路長を増加させることによって改良され得る。

本発明に従い国際特許出願第97/21090号に開示されるようなマイクロシステムプラットフォームでは、頂部から底部に至る光路長は、通常は約0.1 mmから約1 mmと極端に短い。しかしながら、このようなプラットフォームはまた、比較的広い横方向アスペクトを示すことがある(図129照)。その結果、分光測定は光路の横方向寸法を増加させることによって向上させることができる。

本発明によるこの実施態様を図12に示す。通常は一

定の波長を持つ分光光源からの光線は、プラットフォームまたはロータの表面上に照射される。プラットフォームまたはロータは、プラットフォーム表面にこれと直角を成して埋め込まれた光学的に透明な側壁を有する測定セルを具備する。測定チャンバの透明側壁の光学的な近傍に、透明側壁の平面に対して45度の角度を持つ第1のミラーがあるが、この場合、ミラーはプラットフォームまたはロータの表面に埋め込まれていて、プラットフォーム表面の光学的に透明な部分に対して暴露されているかまたはこれに覆われている。分光光源はプラットフォーム表面に対して直角に置かれ、第1のミラーを照明するように位置付けられている。光線は第1にミラーで反射され、光学測定チャンバの第1の側にある透明側壁を通り、測定チャンバの全範囲を通過し、光学測定チャンバの他方の側の透明側壁を通過する。測定チャンバの透明側壁に光学的に近接して、透明側壁の平面に対して45度の角度を成して第2のミラーが置かれているが、ここで、このミラーは、プラットフォームの表面の光学的に透明な部分に対して暴露されている

かまたはこれによって覆われているかどちらかである。光学測定チャンバの透明側壁を通して放出された光線は、ロータまたはマイクロシステムプラットフォームの表面に直角な第2のミラーで反射されて、例えば光電バッテリー、光ダイオード、光電増倍管などの反射光線の吸収率や透過率（％）を測定するような感光性の光線収集装置上に注がれる

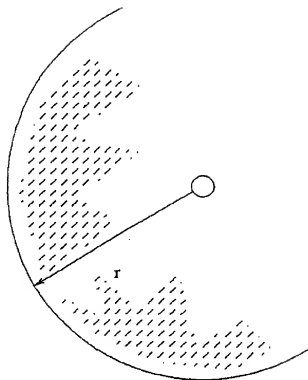
。

本発明のこの実施態様のミラーは、ロータやプラットフォームの表面に埋め込んで製造してもよいし、ミラーを具備するプラットフォームやロータの表面をプラスチック中で一体に鑄造してメッキ(metallicize)してもよい。

前述の説明は本発明の特定の実施態様を強調したものであり、また、これと同等なあらゆる修正例や代替例が以下に記載する本発明の精神と範囲内にあることが理解されよう。



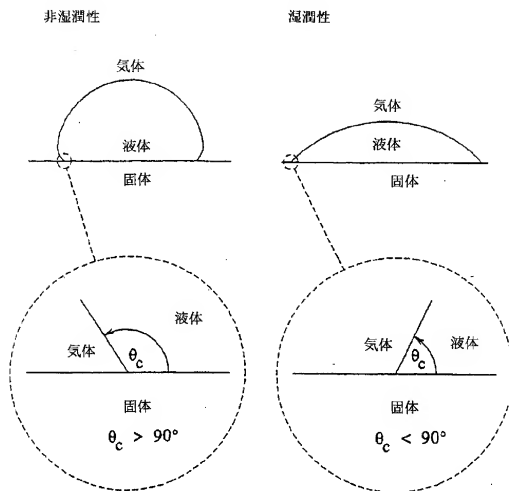
【图1】

FIG. 1A

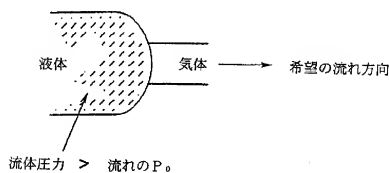
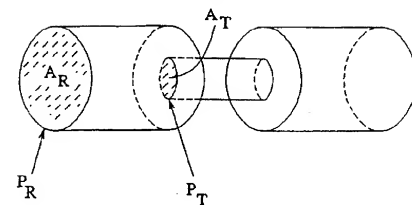
$$\text{压力} = P_0 + \frac{2\gamma}{r}$$

$P_0 =$  气压

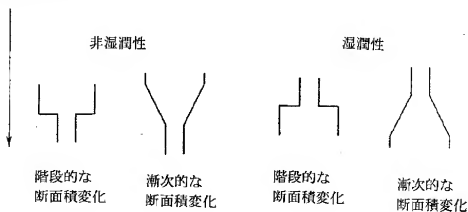
【图1】

FIG. 1B

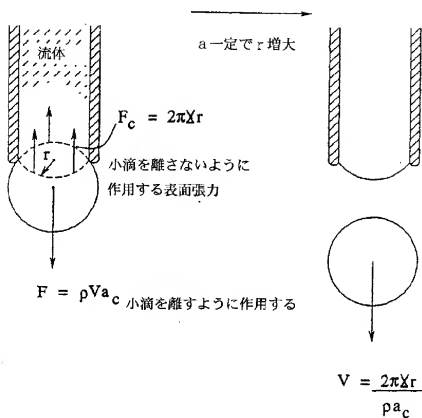
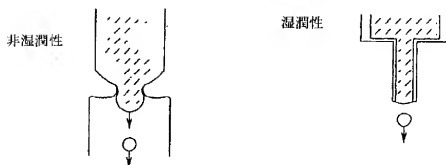
【図2】

FIG. 2AFIG. 2B

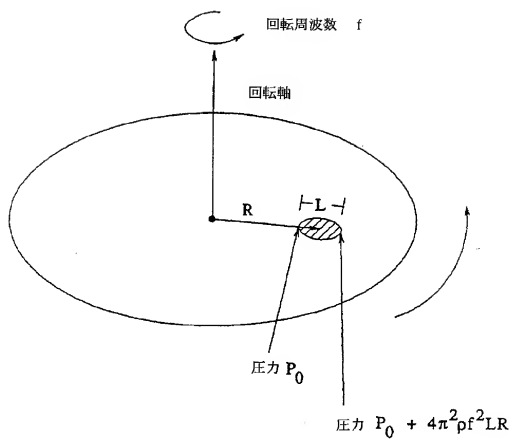
妨げられた流れの方向



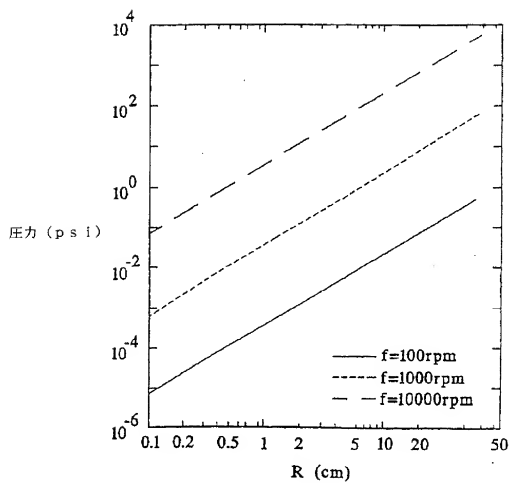
【図3】

FIG. 3AFIG. 3B

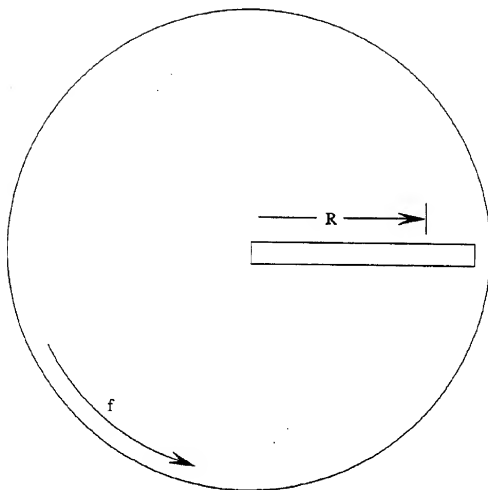
【図4】

FIG. 4

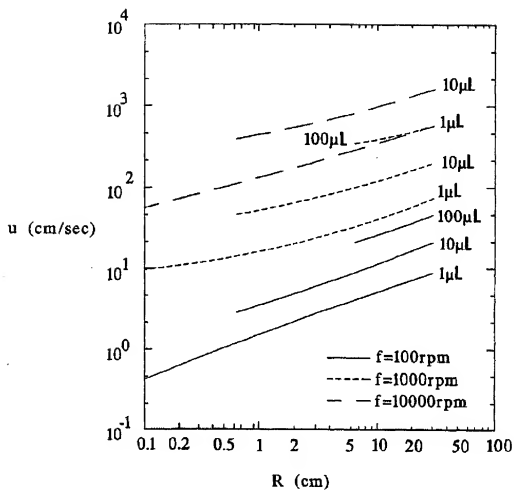
【图5】

FIG. 5A

【図5】

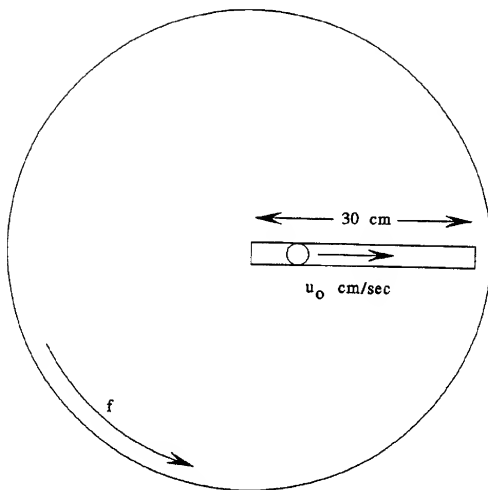
FIG. 5B

【図6】

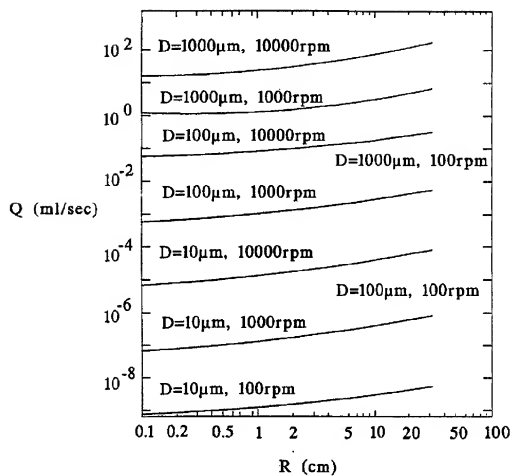
**FIG. 6A**



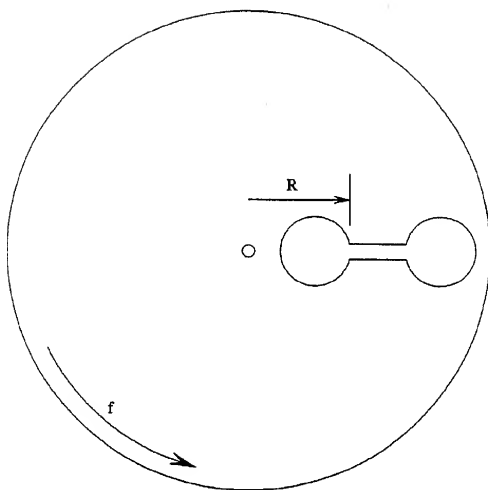
【図6】

FIG. 6B

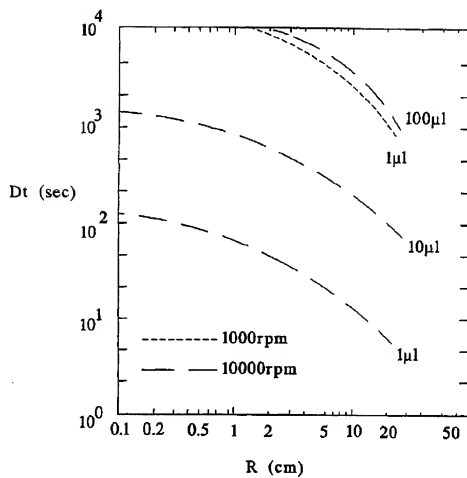
【图7】

FIG. 7A

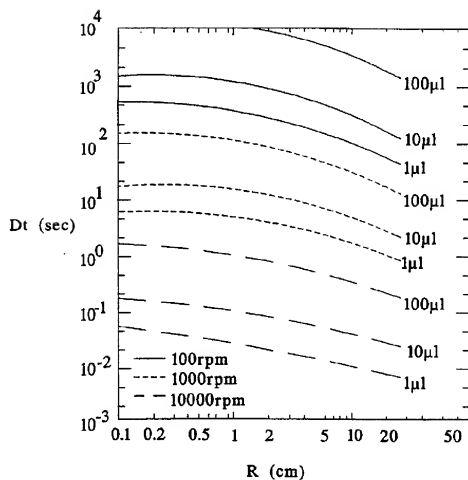
【図7】

FIG. 7B

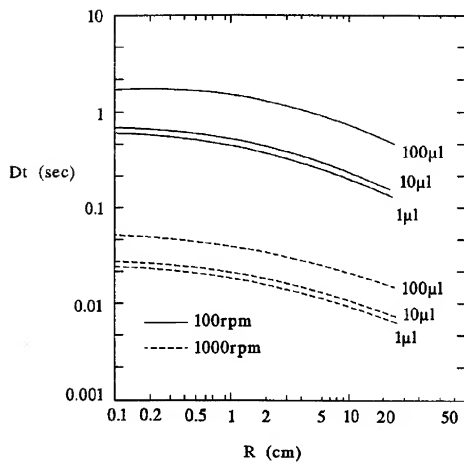
【図8】

FIG. 8A

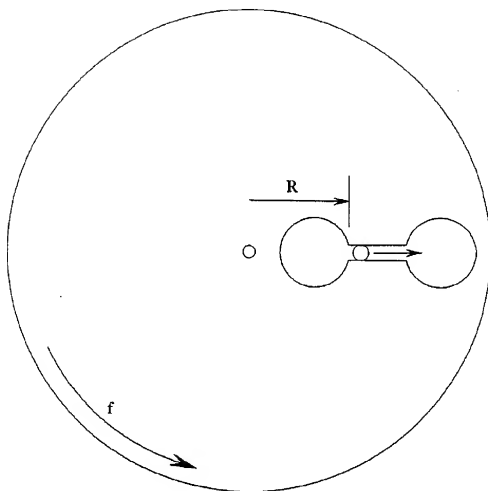
【图8】

FIG. 8B

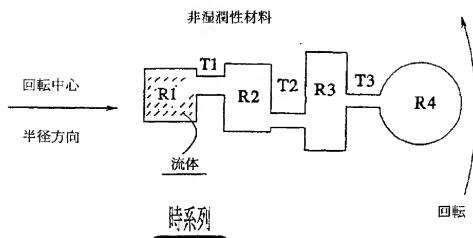
【図8】

FIG. 8C

【図8】

FIG. 8D

【図 9】

FIG. 9

$F < R_1 \text{ の } F^* \longrightarrow T_1$  : 流れなし

(1)  $F$  を増加させる :

$$F^*(R_1 \longrightarrow T_1) < F < F^*(R_2 \longrightarrow T_2)$$

$\longrightarrow$   $T_1$  を通って  $R_2$  に流れる

$R_2$  を充填させる

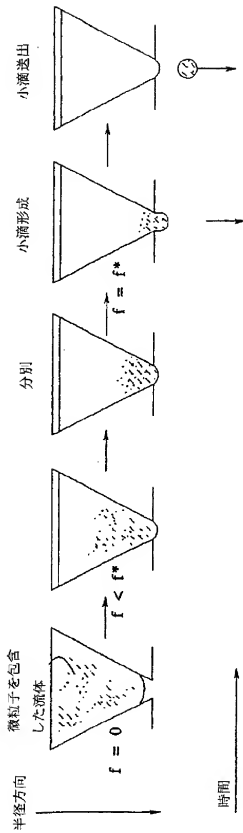
(2)  $F$  を増加させる :

$$F^*(R_2 \longrightarrow T_2) < F < F^*(R_3 \longrightarrow T_3)$$

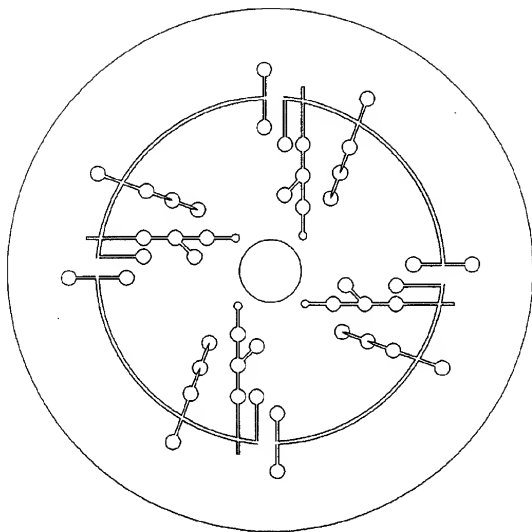
$\longrightarrow$   $T_2$  を通って  $R_3$  に流れる



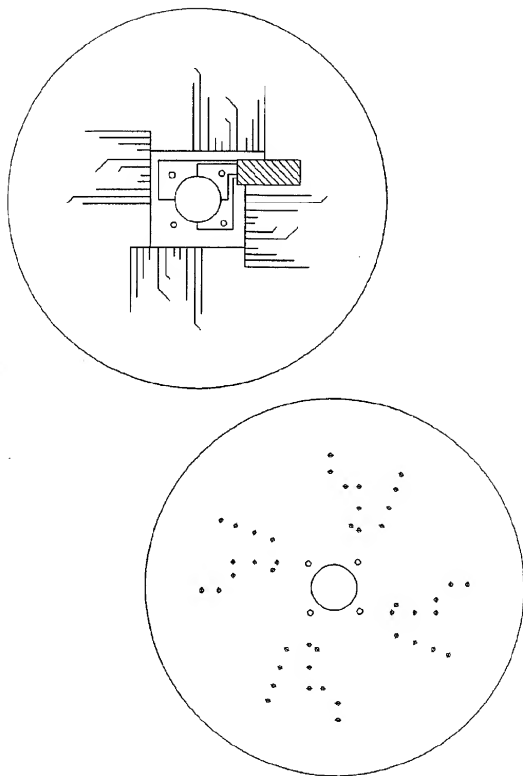
FIG. 10



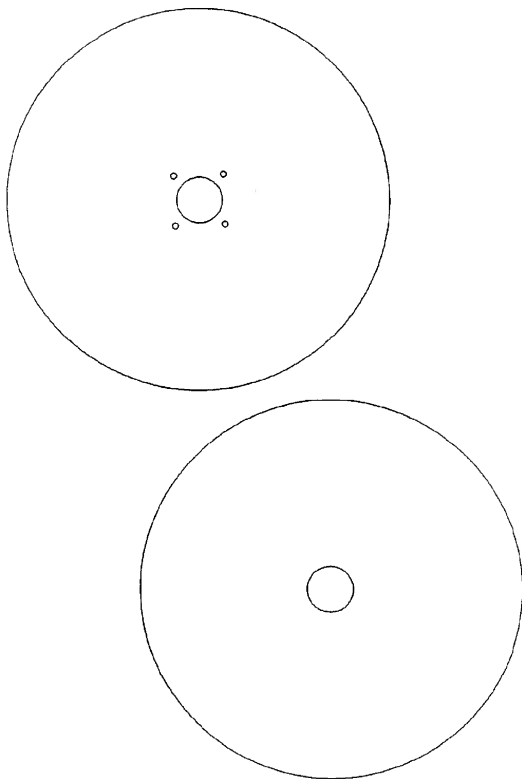
【図11】

FIG. 11A

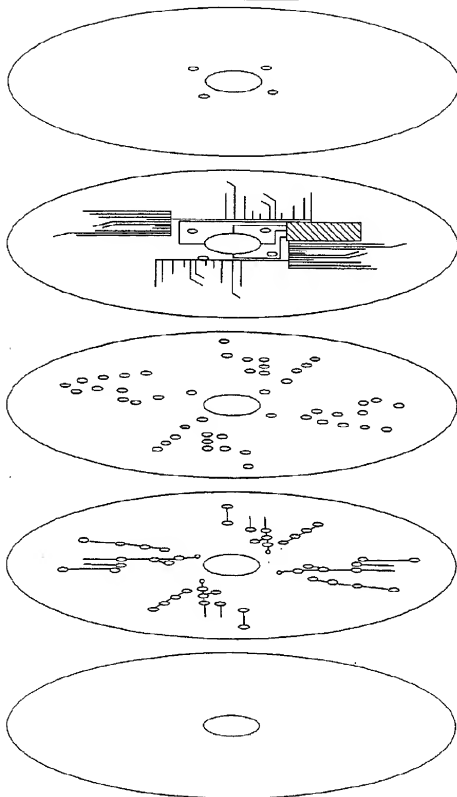
【図11】

FIG. 11B

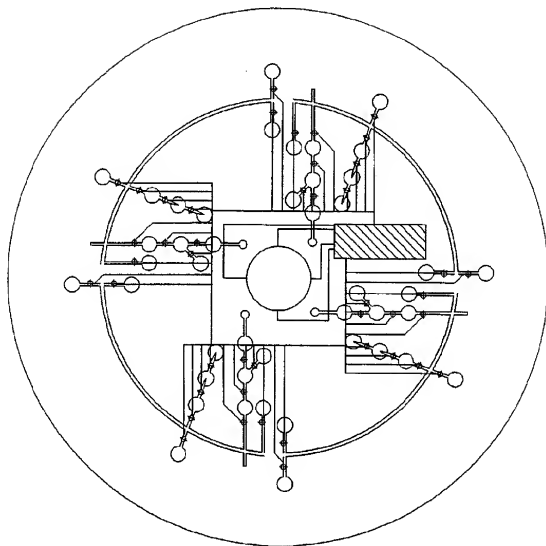
【図11】

FIG. 11C

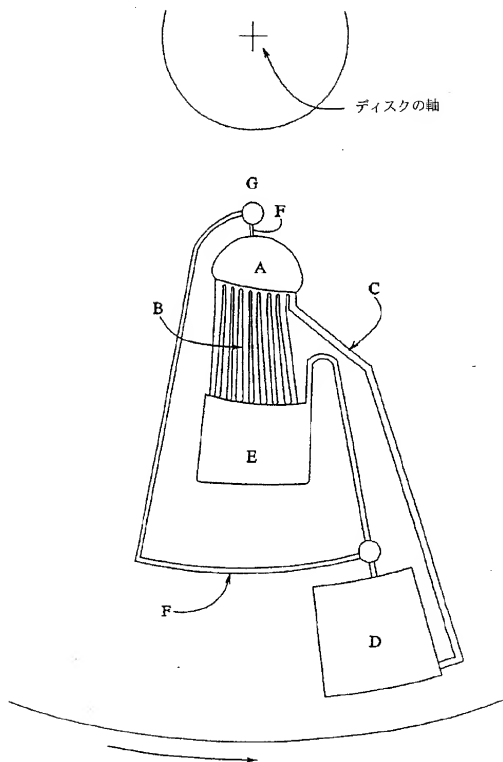
【図11】

FIG. 11D

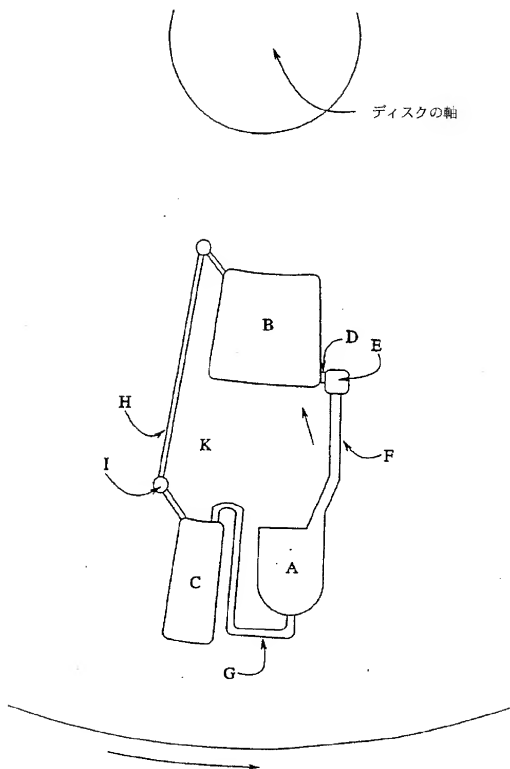
【図11E】

FIG. 11E

【図12】

**FIG. 12**

【図13】

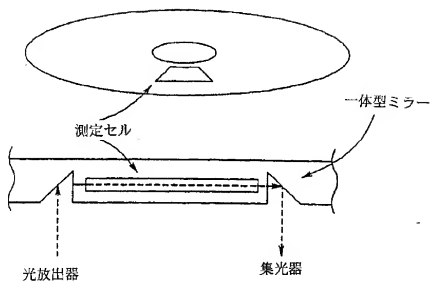
**FIG. 13**



【図14】

FIG. 14

斜め上面図



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/US 97/11555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 G01N21/07

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 97 21099 A (CAMERA BIOSCIENCE) 12 June 1997 cited in the application see abstract; claims; figures	1-8
A	US 5 160 702 A (KOPF-SILL ANNE R ET AL) 3 November 1992 cited in the application see the whole document	1-8
A, P	WO 97 08556 A (FIRST MEDICAL INC.; ELLSWORTH STOUGHON L (US); KARUNARATNE ARJUNA) 6 March 1997 see abstract; claims; figures	1-8
A	WO 96 07919 A (BIOMETRIC IMAGING INC) 14 March 1996 see abstract; claims; figures	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are indicated annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the administrative or other special reason (as succeeded)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or thereby illustrating the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be distinguished to involve an inventive step when the document is taken as one

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of international search

16 December 1997

Date of mailing of the international search report

23/12/1997

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.O. Box 5018 Dattenthaus  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 591 espe nl  
Fax (+31-70) 340-3070

Authorized officer

Lipp, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 97/11555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9721090 A	12-06-97	AU 1283397 A	27-06-97
US 5160702 A	03-11-92	NONE	
WO 9708556 A	06-03-97	AU 6913196 A	19-03-97
WO 9607919 A	14-03-96	US 5627041 A	06-05-97
		AU 3462795 A	27-03-96
		CA 2198854 A	14-03-96
		EP 0778950 A	18-06-97

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 キーファー—ヒギンズ、スティーヴン ジー、

アメリカ合衆国 02124 マサチューセッツ州 ドーチェスター ボーモント ストリート 30

(72)発明者 ミアン、アレック

アメリカ合衆国 03139 マサチューセッツ州 ケインブリッジ マガジン ストリート 137